

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



2005

(43) Date de la publication internationale
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/011464 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002354

(22) Date de dépôt international : 25 juillet 2003 (25.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09519 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
GREENPHARMA [FR/FR]; Biopole Clermont Limagne,
F-63360 Saint Beauzire (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
BERNARD, Philippe [FR/FR]; 16, rue des Lilas,
F-18800 Farges-en-Sextaine (FR). RABOISSON, Pierre
[FR/FR]; 26, rue de la Chênaie, F-67201 Eckbolsheim
(FR). JOSEPH, Benoît [FR/FR]; Résidence les Tamaris,
Appartement 624, 36, rue des Antonins, F-69100 Villeur-
banne (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

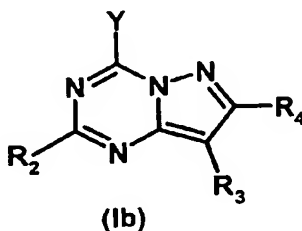
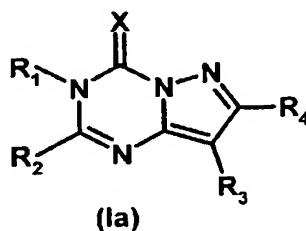
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES AND THEIR ANALOGUES, PHAR-
MACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME, USE THEREOF AS MEDICINE AND METHODS FOR PREPARING
SAME

(54) Titre : NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUÉES ET LEURS ANALOGIQUES, COMPOSI-
TIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCÉDES POUR LEUR
PREPARATION



general formulac (Ia) and (Ib).

(57) Abstract: The invention concerns novel substituted pyrazolo[1,5-A]-1,3,5-triazine derivatives and some of their structural analogues, and their therapeutic uses, more particularly for preventing and treating pathologies involving central and/or peripheral neuronal degeneration. The invention also concerns methods for preparing same and novel synthesis intermediates. The compounds of the invention correspond more particularly to

(57) Abrégé : L'invention concerne notamment de nouveaux dérivés de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines ainsi que certains de leurs analogues structuraux et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour la prévention et le traitement de pathologies impliquant une dégénérescence des neurones centraux et/ou périphériques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement aux formules générales (Ia) et (Ib).



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUEES ET
LEURS ANALOGUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES
POUR LEUR PREPARATION**

5

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques donc aptes à être utilisés à titre de médicament humain ou vétérinaire, leurs procédés de préparation ainsi que les intermédiaires nécessaires à la synthèse.

10

Dans les conditions physiologiques, les neurites (dendrites et axones) permettent aux neurones d'effectuer un grand nombre de connexions avec des neurones voisins. Ces neurones au travers des synapses, peuvent transmettre des messages par l'intermédiaire de messagers ou de neurotransmetteurs tels que les catécholamines, des aminoacides ou des peptides. Lorsque ces connexions entre

15 neurones se réduisent, suite à une mort cellulaire ou à une dégénérescence due à l'âge, à des maladies, des désordres ou des traumatismes, les capacités mentales du sujet peuvent gravement être altérées.

20

Le monoxyde de carbone qui est notamment produit par une enzyme, la hème oxygénase, fonctionne comme un neurotransmetteur et est capable d'induire, après

diffusion dans une cellule, la production d'un second messager cellulaire : le guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette induction de GMPc est réalisée par l'intermédiaire d'une guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone. Par ailleurs, le GMPc, tout comme l'AMPc, est dégradé par une famille d'enzymes, les phosphodiésterases (PDE), divisée en au moins 11 groupes. Les inhibiteurs de

25 PDE, en ralentissant la dégradation du GMPc et de l'AMPc, augmentent ou maintiennent le taux de GMPc et d'AMPc dans les cellules et en prolongent leurs effets biologiques.

30

Il est établi que l'augmentation des taux intracellulaires de GMPc entraîne une modification de nombreuses activités cellulaires, et notamment de la synthèse et de la libération de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes (neurotrophine et pléiotrophine) ainsi que d'autres facteurs neuronaux qui peuvent induire, favoriser ou modifier une grande variété de fonctions cellulaires notamment la croissance et la communication cellulaire.

Les facteurs neurotrophiques sont des molécules qui exercent une très grande variété d'effets biologiques et stimulent le développement et la différenciation des neurones, le maintien de l'intégrité cellulaire et qui sont nécessaires à la survie et au développement des neurones. Plus particulièrement, les facteurs neurotrophiques permettent de prévenir la mort neuronale et de stimuler la croissance des neurites ainsi que de diminuer les potentiels de membrane, rendant le neurone plus réceptif aux signaux cellulaires. Les facteurs de croissance peuvent également changer la potentialisation à long terme des neurones induisant une augmentation de la plasticité neuronale et permettant d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

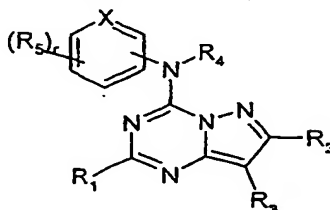
Dans certains états ou certaines maladies centrales ou périphériques, les fonctions neuronales sont altérées. Parmi ces états ou maladies résultant le plus souvent d'une mort neuronale excessive, on peut notamment citer à titre non limitatif : la vieillesse, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-Jakob), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...) ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones qui sera à l'origine des troubles observés et les traitements conventionnels font appel à l'administration d'agents anti-inflammatoires pour éviter la survenue de troubles secondaires.

L'un des moyens de prévenir de telles altérations et/ou de rétablir une fonction neuronale endommagée est de régénérer des neurites entre les différentes cellules nerveuses, par exemple, en augmentant les concentrations locales d'un ou de plusieurs facteurs de croissance. Les traitements faisant appel à de petites molécules capables d'augmenter la synthèse et/ou la sécrétion de facteurs de croissance et qui agissent préférentiellement par voie orale ou injectable seront préférés à ceux utilisant des facteurs de croissances naturels qui sont des molécules de grande taille,

inactives par voie orale et incapables de pénétrer le système nerveux central. Ces petites molécules en induisant la sécrétion et/ou la synthèse de facteurs de croissance sont également capables de changer la potentialisation à long terme des neurones, induisant, notamment au niveau de l'hippocampe, une augmentation de la plasticité neuronale, ce qui aura pour conséquence d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

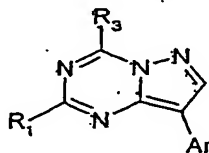
D'autre part, les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 2 et 4 (PDE2 et PDE4) sont capables, en augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc, d'exercer un effet cytoprotecteur et d'augmenter notamment la survie des neurones dopaminergiques (Pérez-Torres, S. et al. J. Chem. Neuroanatomy, 2000, 20, 349-374). Il a également été rapporté que l'AMPc intervient dans la transduction de nombreux neurotransmetteurs et hormones et peut ainsi notamment moduler l'effet de facteurs de croissance. Un inhibiteur de PDE4 ou de PDE2, en ralentissant la dégradation de l'AMPc peut, par conséquent, produire un effet neurologique et/ou neuroprotecteur. Il est par ailleurs connu que les inhibiteurs de PDE4 représentent des traitements potentiels de nombreuses maladies centrales ou périphériques, notamment des maladies autoimmunes et inflammatoires. Le domaine d'application des inhibiteurs de PDE4 recouvre notamment le traitement et la prévention de l'inflammation et du manque de relaxation bronchique, et plus particulièrement de l'asthme et des bronchopathies chroniques obstructives, mais également d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde ou l'obésité. Les IPDE4 sont également pourvus d'effets centraux particulièrement avantageux pour le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, du désordre bipolaire, des défauts de l'attention, de la fibromyalgie, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer, de la sclérose amyotrophique, des scléroses multiples, des démences des corps de Lewy et d'autres désordres psychiatriques.

La demande internationale WO 99/67247 décrit des pyrazolotriazines, antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



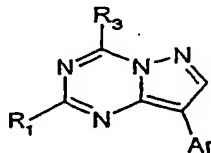
dans laquelle l'atome d'azote hexocyclique en position 4 porte obligatoirement un
 5 groupement aromatique phényle ou pyridyle. La demande internationale WO 99/67247 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande internationale WO 99/38868 décrit des pyrazolotriazines, antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



dans laquelle le substituant en position 8 est obligatoirement un groupement
 10 aromatique pyridyle ou phényle. La demande internationale WO 99/38868 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

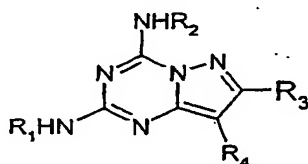
15 D'autres pyrazolotriazines antagonistes du CRF sont décrites dans la demande internationale WO 9803510 et répondent à la formule générale :



dans laquelle le groupement en position 8 est obligatoirement aromatique et est
 20 choisi parmi phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényl, benzothiényl, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényl, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyne. La

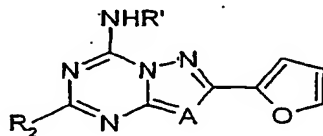
demande internationale WO 9803510 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

Le brevet US 4,183,930 décrit des pyrazolotriazines répondant à la formule générale:



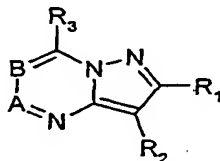
dans laquelle le substituant en position 2 est obligatoirement un groupement NHR₁, R₁ étant un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄) alkyle, alors R₄ est un atome d'hydrogène ou un groupement C₁₋₄ alkyle. Ces composés sont notamment doués de propriétés bronchodilatatrices, antiallergiques, neurologiques, mais sont également doués de propriétés hypotensives qui peuvent être préjudiciables. En outre, le brevet US 4,183,930 ne dévoile pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande EP 515 107 décrit des composés répondant à la formule générale:



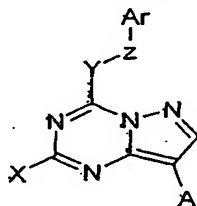
dans laquelle le substituant en position 7 est obligatoirement un groupement 2-furyle et A représente soit un atome d'azote soit un groupement CT où T est un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁₋₄)alkyle. Ces composés antagonisent l'effet de l'adénosine. La demande EP 515 107 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande internationale WO 00/59907 décrit des antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



dans laquelle le composé est une pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, lorsque A représente CR₅ et B représente N. Les composés décrits se limitent cependant aux pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines dans lesquelles R₃ est obligatoirement un groupement aryle ou hétéroaryle. La demande internationale WO 00/59907 ne dévoile donc pas de
 5 pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

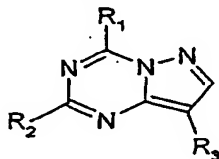
La demande FR 2 818 278 et la demande internationale WO 02/50079 décrivent des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices des kinases dépendantes des cyclines (CDK), répondant à la formule générale:



10

dans laquelle Y représente NH ou O; Z représente une liaison ou un groupement alkyle ou thioalkyle et Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué. Les demandes FR 2 818.278 et WO 02/50079 ne dévoilent donc pas de
 15 pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

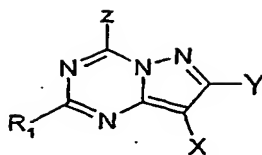
La demande EP 0269859 décrit des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de xanthine oxidase, répondant à la formule générale:



20

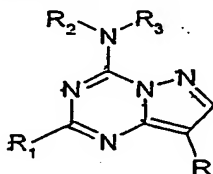
dans laquelle R₁ est obligatoirement un hydroxy ou un groupement C₁-C₆ alkanoyloxy et R₂ est obligatoirement un hydrogène, et R₃ est un hétérocycle insaturé. La demande EP 0269859 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

Le brevet US 3,910,907 décrit des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de l'AMPc phosphodiesterase, répondant à la formule générale:



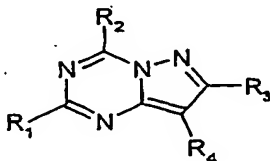
- dans laquelle R_1 est obligatoirement un groupement CH_3 , C_2H_5 , ou C_6H_5 ; X est choisi parmi H, C_6H_5 , (m) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, CN, COOEt, Cl, I ou Br; Y représente H, C_6H_5 , (o) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (p) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ et Z représente H, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, *iso*- C_3H_7 , SH, SCH_3 , $\text{NH}(n\text{-C}_4\text{H}_9)$ ou $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Ces inhibiteurs de phosphodiesterase sont donc différents de ceux reportés dans la présente invention.

Le brevet US 3,995,039 décrit d'autres pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de l'AMPc phosphodiesterase, répondant à la formule générale:



- 10 dans laquelle R est obligatoirement un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, R_1 et R_2 représentent alkyle ou hydrogène, et R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alcanoylo, carbamoylo, ou *N*-alkylcarbamoylo. Ces inhibiteurs de phosphodiesterase sont donc différents de ceux reportés dans la présente invention et possèdent en outre, à côté d'une activité
15 bronchodilatatrice, des propriétés hypotensives qui peuvent être préjudiciables à leur utilisation en thérapeutique humaine. Par ailleurs, aucune sélectivité vis-à-vis des phosphodiesterases de type 2 et de type 4 n'a été rapportée pour ces composés.

- D'autres pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines inhibitrices de phosphodiesterase sont décrites dans l'article suivant *J.Med.Chem.* 1982, 25, 243-249 et répondent à la
20 formule générale:

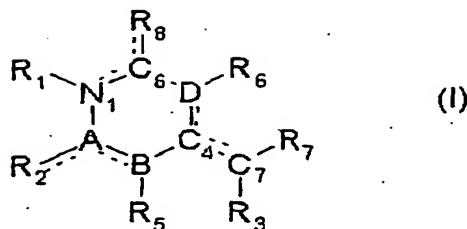


dans laquelle R_4 représente Br ou H, R_1 est choisi parmi H, CH_3 ou SCH_3 , R_4 égal à C_6H_5 ou H, et R_2 représente SCH_3 , $NH(n-Pr)$, $NH(n-Bu)$, $N(Et)_2$, pipéridyle, OH, SH, $O(i-Pr)$, CH_3 , SEt , OCH_3 , $O(n-Pr)$. Ces inhibiteurs de PDE sont donc également différents de ceux dévoilés dans la présente invention. Par ailleurs, aucune sélectivité vis-à-vis des phosphodiésterases de type 2 et de type 4 n'a été rapportée pour ces composés.

D'autres inhibiteurs de PDE4 à structure pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine sont décrits dans une thèse de l'Université de Strasbourg I: Pierre Raboisson, "Développement d'inhibiteurs de Phosphodiésterase 4 et conception d'antagonistes purinergiques $P2Y_1$ à partir de dérivés de l'adénine et de leurs analogues structuraux" 27 novembre 2000. Bien que des inhibiteurs puissants aient été développés envers la PDE4 bovine, aucune donnée concernant : (i) l'activité de ces molécules sur la PDE4 humaine, (ii) l'absence d'effet émétique de ces composés sur un modèle animal ou (iii) une preuve d'efficacité sur un modèle d'asthme ou autre modèle de maladie inflammatoire ou autoimmune, (iv) la sélectivité de ces composés vis-à-vis de la PDE6, n'a été rapportée. De plus, les composés décrits dans cette thèse ont montré un effet limité sur la sécrétion de $TNF\alpha$ (seulement quatre composés testés avec une IC_{50} qui est supérieur à 100nM) et aucun parallélisme entre l'inhibition de la PDE4 et la diminution de sécrétion de $TNF\alpha$ n'a été observé, laissant suggérer que ces composés puissent agir sur une autre cible biologique que la PDE4. Par ailleurs, aucun effet neurotrophique n'a été observé avec ces composés. En outre, ces composés sont différents de ceux divulgués dans la présente invention.

La demanderesse a maintenant mis en évidence que les composés selon l'invention sont capables d'augmenter la synthèse et/ou la libération d'un ou de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes. Certains composés selon l'invention sont en outre doués de propriétés inhibitrices de PDE2 ou de PDE4.

L'invention a en conséquence pour objet des composés répondant la formule générale (I)



dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne

5 représentent pas simultanément un atome d'azote,

R₁ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, ou (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, (C₂-C₈)alcényle, (C₂-C₈)alcynyle, (C₁-C₈)alcoxy, hydroxy.
- soit un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes, et étant rattaché directement à l'atome d'azote en position 1 par une liaison simple ou par un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, ou (C₂-C₆)alcynyle,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et les hétérocycles en (C₅-C₁₂), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R₂ et R₃ identiques ou différents représentent chacun

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un atome d'halogène,
- soit un groupe (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₆)alkylCOOH, (C₁-C₆)alkylCOONa, perfluoro(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, acyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)arylCOOH, (C₆-C₁₈)arylCOONa, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, (C₅-C₁₈)hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl(C₅-C₁₈)hétéroaryle, (C₂-C₆)alcényle, (C₅-C₁₈)hétéroaryle, (C₂-C₆)alcynyl(C₅-C₁₈)hétéroaryle, CH(OH)(C₆-

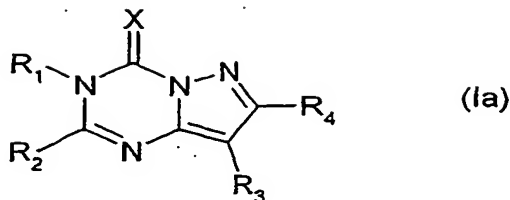
C_{18})aryle, $CO(C_6-C_{18})$ -aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle, $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle, $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p-(C_6-C_{18})$ aryle avec $n = 1$ à 4 , $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2 , dans lesquels un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ peuvent être éventuellement remplacés par $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-NH-$ et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux (C_1-C_6) alkyle, hydroxy, oxo, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_8) alkyle, (C_6-C_{18}) aryle, halogène, cyano, phosphate, alkylphosphate, nitro, alkoxy, (C_5-C_{18}) hétéroaryle, (C_5-C_{18}) hétéroaryl (C_1-C_6) alkyle, $COOH$, $CONR_xR_y$, NR_xCONHR_y , OR_x , SR_x , SOR_x , SO_2R_x , COR_x , $COOR_x$, $NR_xSO_2R_y$ ou NR_xR_y dans lesquels (i) R_x et R_y , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_{12}) alkyl (C_6-C_{18}) aryle, (C_3-C_6) cycloalkyl (C_6-C_{12}) aryle, (C_1-C_6) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, (C_5-C_{12}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes, OR' , $NR'R''$ et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R_x et R_y forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,

- soit un groupe nitro, cyano, OR_x , SR_x , SOR_x , SO_2R_x , COR_x , $CONR_xR_y$, $COOR_x$, NR_xCOR_y , $NR_xSO_2R_y$ ou NR_xR_y dans lesquels R_x et R_y sont tels que définis précédemment,
- étant entendu que dans la définition des groupements R_2 et R_3 , les groupements "aryles" peuvent être remplacés par des "hétérocycles" en C_4-C_{10} , aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes ;

R₅ représente

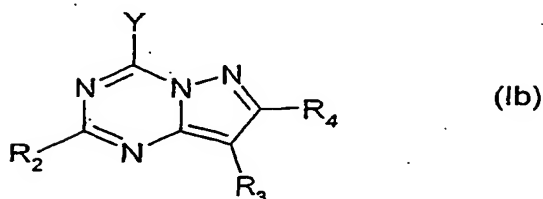
- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle (C₆-C₁₂)aryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,

- 5 R₆ et R₇ forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle
- si la liaison entre N₁ et C₆ est une liaison simple, alors la liaison entre C₆ et R₈ est une double liaison et R₈ = X, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 10 soit un groupe NR_x dans lequel R_x est tel que défini ci-dessus,
- si la liaison entre N₁ et C₆ est une double liaison, alors la liaison entre C₆ et R₈ est une liaison simple et R₈ = Y où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₆)cycloalkyle, OR_x, SR_x, SOR_x, SO₂R_x, NR_xCOR_y, NR_xSO₂R_y ou NR_xR_y dans
- 15 lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus et R₁ n'est pas présent,
- si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R₂ est une double liaison et R₂ = X où X est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R₂ est une liaison simple, R₂ est tel que défini précédemment et R₅ n'est pas présent,
- 20 si la liaison entre C₄ et D est une liaison simple, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une double liaison,
- si la liaison entre C₄ et D est une double liaison, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une liaison simple; et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R₆ n'est pas présent,
- 25 leurs formes tautomères, leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basiques ou acides pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que lorsque les composés répondent à la formule (Ia)



(Ia)

ou (Ib)



(Ib)

alors

- 5 - Lorsque Y dans la formule (Ib) représente OR_x, alors R_x est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente NR_xR_y et que R_x représente H, alors R_y est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- 10 - Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement NR_xR_y dans lequel au moins l'un des groupements R_x ou R_y est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors R₃ est différent d'un groupement (C₁-C₁₀)alkyle, (C₂-C₁₀)alcényle, (C₂-C₁₀)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle et (C₃-C₆)cycloalkyl)(C₁-C₄)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.
- 15 - Lorsque R₃ dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:
 NHCH(CH₂CH₂OMe)(CH₂OMe), NHCH(Et)₂, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me)CH₂CH=CH₂, N(Et)CH₂CH=CH₂, N(Me)CH₂cPr, N(Et)CH₂cPr, N(Pr)CH₂cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, N(CH₂CH₂OMe)CH₂CH=CH₂,
 20 N(CH₂CH₂OMe)Me, N(CH₂CH₂OMe)Et, N(CH₂CH₂OMe)Pr, N(CH₂CH₂OMe)CH₂cPr, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHCH(cPr)₂, N(CH₂CH₂OMe)₂, N(Et)₂, cyclobutylamino.
- Lorsque R₃ dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle,

2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinye, alors R_1 dans la formule (Ia) est différent de H.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_3 représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que R_2 représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement NR_xR_y , R_x étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors R_y est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyle, carbamoyle ou *N*-alkylcarbamoyle.

- Lorsque NR_xR_y dans la formule (Ib) représente un groupement NH_2 ou un groupement $NH(C_1.C_4)alkyle$, alors R_4 est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement $C_1.C_4$ alkyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_2 représente CH_3 et que R_4 représente un atome d'hydrogène, alors R_3 est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyl, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_4 représente H, et que R_3 représente benzoyle ou iodo, alors R_2 est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_4 représente H, et que R_3 représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R_2 est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R_2 représente méthyle ou *n*-propyle, alors R_3 est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R_4 dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R_3 est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement (C₁-C₄)alkyle.

- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R_1 est un atome d'hydrogène avec R_2 choisi parmi CH₃, C₂H₅, ou C₆H₅; que R_3 est choisi parmi H, C₆H₅, (m)CH₃C₆H₄, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R_4 représente H, C₆H₅, (o)CH₃C₆H₄, (p)CH₃OC₆H₄, alors Y est différent de H, OH, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, *n*-C₃H₇, *iso*-C₃H₇, SH, SCH₃, NH(*n*-C₄H₉) ou N(C₂H₅)₂ et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_1 représente H, R_3 représente Br ou H et que R_2 est choisi parmi H, CH₃ ou SCH₃ avec R_4 égal à C₆H₅ ou H, alors Y est différent de SCH₃, NH(*n*-Pr), NH(*n*-Bu), N(Et)₂, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH₃, SEt, OCH₃, O(*n*-Pr).

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_2 représente CF₃, CH₃OCH₂-, Ph, Et, *n*-Pr, CH₃, que Y représente NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₃)Ph, et que R_4 = H ou CH₃, alors R_3 est différent de β -D-glycero-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl, 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

Avantageusement les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une 1,3,5-triazine.

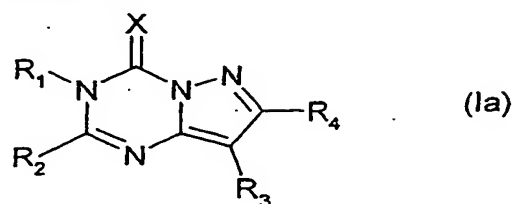
Si A et D représentent des atomes de carbone et que B est un atome d'azote, alors l'hétérocycle à 6 maillons est une pyrimidine, par exemple un dérivé d'uracile ou de cytosine.

Etant entendu que dans la formule (I) l'atome de carbone C4 peut être avantageusement remplacé par un atome d'azote dans le cas suivant : lorsque les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone et B est un atome d'azote. Ainsi, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé est une 1,2,4-triazine.

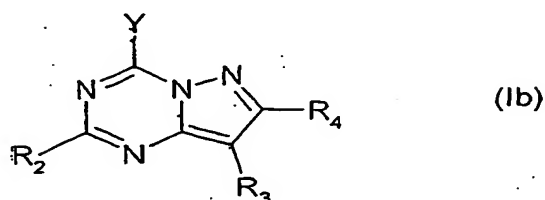
Ces composés sont particulièrement intéressants lorsque le cycle fusionné à 5

maillons est un imidazole. Dans ce cas le bicyclic de formule (I) sera une imidazotriazine.

De manière très avantageuse, les composés selon l'invention répondent plus particulièrement à la formule (Ia)



ou à la formule (Ib)



dans lesquelles:

R_1 , R_2 , R_3 , X et Y sont tels que définis précédemment, et

10 R_4 représente :

- soit un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, dans lesquels un ou plusieurs groupements -CH₂- peuvent être éventuellement remplacés par -O-, -S-,

15 -S(O)-, -S(O)₂- ou -NH- et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, oxo, halogène, cyano, nitro, alkoxy,

- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et un hétérocycle en (C₅-C₁₂), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R_1 , de X et de Y sous réserve que :

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente OR_x, alors R_x est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.

- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente NR_xR_y et que R_x représente H, alors R_y est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement NR_xR_y dans lequel au moins l'un des groupements R_x ou R_y est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors R_3 est différent d'un groupement (C₁-C₁₀)alkyle, (C₂-C₁₀)alcényle, (C₂-C₁₀)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle et (C₃-C₈)cycloalkyl)(C₁-C₄)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.

- Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:

NHCH(CH₂CH₂OMe)(CH₂OMe), NHCH(Et)₂, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me)CH₂CH=CH₂, N(Et)CH₂CH=CH₂, N(Me)CH₂cPr, N(Et)CH₂cPr, N(Pr)CH₂cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, N(CH₂CH₂OMe)CH₂CH=CH₂, N(CH₂CH₂OMe)Me, N(CH₂CH₂OMe)Et, N(CH₂CH₂OMe)Pr, N(CH₂CH₂OMe)CH₂cPr, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHCH(cPr)₂, N(CH₂CH₂OMe)₂, N(Et)₂, cyclobutylamino.

- Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyne, 2,3-dihydrobenzofuranyne, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyne, 1,2-benzopyranyne, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyne, tétralinyle, alors R_1 dans la formule (Ia) est différent de H.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_3 représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que R_2 représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement NR_xR_y , R_x étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors R_y est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyne, carbamoyne ou N-alkylcarbamoyne.

- Lorsque NR_xR_y dans la formule (Ib) représente un groupement NH₂ ou un groupement NH(C₁-C₄)alkyle, alors R_4 est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement C₁-C₄ alkyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH₃, que R_2 représente CH₃ et que R_4 représente un atome d'hydrogène, alors R_3 est différent

de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH_3 , que R_4 représente H, et que R_3 représente benzoyle ou iode, alors R_2 est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthométhyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH_3 , que R_4 représente H, et que R_3 représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R_2 est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R_2 représente méthyle ou *n*-propyle, alors R_3 est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R_2 représente méthyle ou *n*-propyle, alors R_3 est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R_4 dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R_3 est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$.

-Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R_1 est un atome d'hydrogène avec R_2 choisi parmi CH_3 , C_2H_5 , ou C_6H_5 ; que R_3 est choisi parmi H, C_6H_5 , (m) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R_4 représente H, C_6H_5 , (o) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, (p) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, alors Y est différent de H, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 , *n*- C_3H_7 , *iso*- C_3H_7 , SH, SCH_3 , $\text{NH}(n\text{-C}_4\text{H}_9)$ ou $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_1 représente H, R_3 représente Br ou H et que R_2 est choisi parmi H, CH_3 ou SCH_3 avec R_4 égal à C_6H_5 ou H, alors Y est différent de SCH_3 , $\text{NH}(n\text{-Pr})$, $\text{NH}(n\text{-Bu})$, $\text{N}(\text{Et})_2$, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH_3 , SEt, OCH_3 , O(*n*-Pr).

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_2 représente CF_3 , CH_3OCH_2- , Ph, Et, *n*-Pr, CH_3 , que Y représente $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)Ph$, et que $R_4 = H$ ou CH_3 , alors R_3 est différent de β -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl, 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention,

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1 - C_{12}) alkyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C_1 - C_6) alkyle, soit un groupe trifluoro(C_1 - C_6) alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR_x où R_x est tel que défini précédemment,

R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C_1 - C_6) alkyle, trifluoro(C_1 - C_6) alkyle, acyle, (C_2 - C_6) alcényle, (C_2 - C_6) alcynyle, (C_6 - C_{18}) aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$ aryle avec $n = 1$ à 4, $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2, $NR'R''$ et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1 - C_6) alkyle, (C_3 - C_6) cycloalkyle, (C_6 - C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5 - C_{12}), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R_4 représente un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1 - C_6) alkyle, (C_2 - C_6) alcynyle, phényle, OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus.

De manière encore plus avantageuse,

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,

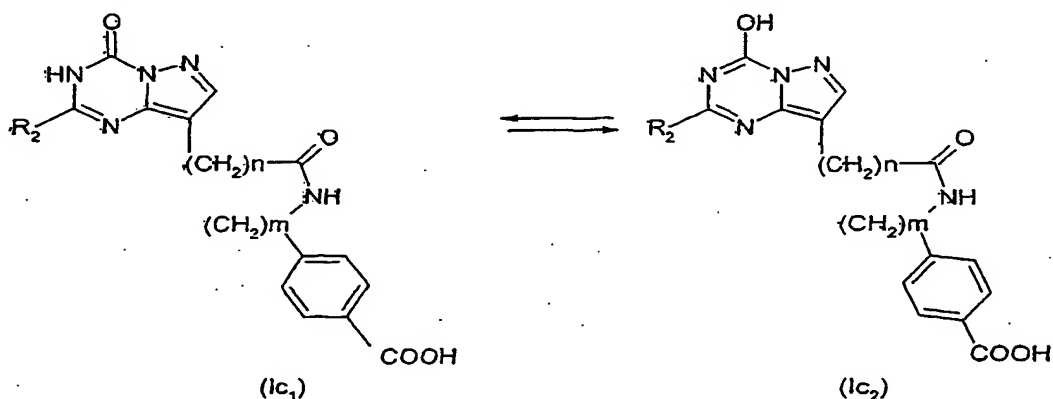
R_3 représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, 2-méthoxybenzyle, furfuryle, 3-furylméthyle, 2-thienylméthyle, 3-thienylméthyle, 2-

pyridylméthyle, 2-chlorobenzoyl -CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂COONa, C₆H₄COOH, C₆H₄COONa, C₆H₄COOC₂H₅, benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH₂=CHCOOC₂H₅, propyn-1-yle, (CH₂)₂CONH-C₆H₄COONa, (CH₂)CONH-(CH₂)₂-indole, (CH₂)₂CONH-CH(COOH)(CH₂)indole, (CH₂)CONH-(CH₂)₂C₆H₄OH
 5 ou (CH₂)₂CONH-CH₂C₆H₄OH,

X représente un atome d'oxygène et

Y représente un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH₃), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention,
 10 celle-ci a pour objet les composés répondant aux formules (Ic₁) et (Ic₂)



dans lesquelles $n = 1$ à 4 , et $m = 0$ à 2 ,

ainsi que leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

15 De manière encore plus avantageuse, dans les composés de formule (Ic₁) et (Ic₂), R₂ représente un atome d'hydrogène, $n = 2$ et $m = 0$.

Ces composés se sont avérés de puissants stimulateurs de la croissance neuronale. Le composé 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5) répondant aux formules Ic₁ et Ic₂ dans
 20 lesquelles R₂ = H, $n = 2$ et $m = 0$ est particulièrement préféré.

D'autres composés particulièrement intéressants au sens de l'invention sont ceux répondant à la structure générale (Ib) dans laquelle Y représente un groupement méthylamino ou cyclopropylamino, R₂ représente un atome d'iode ou de soufre, un

groupe méthyle, propyle, cyclopropyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle, trifluorométhyle, allyle, trifluorométhylvinyle, vinyle, 1-propynyle ou éthyne, et R₄ représente un atome d'hydrogène ou de fluor. Ces composés sont de très puissants et très sélectifs inhibiteurs de PDE4. Dans ce cas et de manière avantageuse, R₃ sera par exemple choisi parmi un atome d'iode, un groupe benzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, furfuryle, 2-furylcarbonyle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-pyridylméthyle, 2-chlorobenzyle, cyclopentyle, et cyclohexyle.

D'autres composés avantageux au sens de l'invention sont ceux répondant aux structures (Ia) et (Ib) dans lesquels X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement OH ou NH₂, R₁ représente un atome d'hydrogène ou éventuellement un groupement alkyle de 1 à 3 carbones, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle substitué, et R₄ représente un atome d'hydrogène ou de fluor. Ces composés sont alors de puissants inhibiteurs de PDE2.

De manière très avantageuse, les composés sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

8-Iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-(triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Acétamido-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle.

8-[(2-Chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate

d'éthyle.

Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique.

4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino] benzoate de méthyle.

5 4-(Cyclopropylamino)-8-(2-fluorobenzoyl)-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-8-carboxylate d'éthyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de

10 *tert*-butyle.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo

15 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Trifluorométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

20 2-Thiométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propyl-pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Trifluorométhyl-8-cyclopentyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Pentafluoroéthyl-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

25 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-(2-méthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Cyclopropylamino)-8-(2-méthoxybenzyl)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Iodo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

30 2-Bromo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-[(Hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo
[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

5 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-pentafluoroéthyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyl-4-(*N*-cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine.

10 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

4-(*N*-Méthylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Méthylamino)-2-trifluorométhyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

15 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine.

N-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-*N*-[3-(2-
oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide.

20 *N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-
phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.

Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique.

3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.

4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de sodium.

25 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de
sodium.

4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonylamino]benzoate de
sodium.

30 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate
de sodium.

- 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]
benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]
benzoate de sodium.
- 5 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.
- 10 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.
N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.
N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
15 triazin-8-yl)propanamide.
N-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.
4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
2-(4-Méthylbenzyl)-8-(2-oxohept-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2-Hydroxy-6-phénylhéx-3-yl)-2-(3,4-diméthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazin-4-one.
Erythro-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
Erythro-4-amino-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
4-[[3-(1-Méthyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-1-(Oxo)propyl]amino]
25 benzoate de sodium.
8-Benzoyl-2-cyclopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
N-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propionamide.
3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]
30 propionamide.

N-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.

8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

5 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

10 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-[(*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

15 4-amino-2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-amino-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

20 2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

(1*S*,4*R*)-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

25 *cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-amino-7-chloro-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.

[2-[2-amino-4-(4-méthoxyphénylthio)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]éthoxy]methylphosphonate de *bis*-(2,2,2-trifluoroéthyl).

30 4-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
 2-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
cis-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-arabinosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 2-amino-8-[4-acétyloxy-3-(acétyloxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 4-amino-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
 S-[[4-amino-8-(5'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine]-5'-yl]methionine (bioisostere de la S-adenosylmethionine).
 2-amino-4-[(4-bromo-2-thiényl)méthoxy]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 (R)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 (S)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 2'-(butyryl)-4-(*N*-butyrylamino)-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.
cis-2,4-diamino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
cis-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
 (1'S,2'R)-2-amino-8-[[1',2'-bis(hydroxyméthyl)cycloprop-1'-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

- (1'S,2'R)-8-[[1',2'- bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1'S,2'R)-4-amino-8-[[1',2'- bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 2-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
4-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
2-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
4-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 10 8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
2-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
4-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 15 valinate de 2-[(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthoxy]éthyl.
8-(2',3'-didéoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
8-(2',3'-didéoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de bis-(pivaloyloxyméthyl).
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de sodium.
4-Amino-8-[2-[[bis(pivaloyloxyméthyl)phosphonyl]methoxy]éthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-
- 25 1,3,5-triazine.
cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-thioxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-
- 30 4-one.

cis-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

cis-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 5 8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
4-amino-8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 10 Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basique ou acide, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique,
15 camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

- Les composés de l'invention peuvent également posséder un ou plusieurs centre(s) asymétrique(s) et peuvent être isolés sous forme optiquement active ou sous
20 forme de leur mélange racémique. Les méthodes permettant d'obtenir des formes optiquement actives, par exemple par résolution d'une forme racémique ou par synthèse utilisant des produits de départ racémiques sont bien connues par l'homme de l'art. De même, les isomères géométriques des oléfines ou des liaisons doubles de type C=N peuvent être isolés et caractérisés sous forme *cis* ou *trans* ou peuvent être
25 utilisés sous forme de mixture *cis* et *trans*.

Selon l'invention, au moins un des atomes des molécules décrites peut être remplacé par un isotope (atome qui possède le même nombre atomique mais une masse différente). A titre non limitatif, on peut citer l'exemple des isotopes de l'atome d'hydrogène, tritium et deutérium, ainsi que ceux du carbone, C-13 et C-14.

- 30 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle,

éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyles sont notamment benzyle et phénéthyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone et être mono- ou polycyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

Les groupes « alcényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires, ramifiés ou cyclique comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux double-liaisons. Les groupes alcényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcényle.

Les groupes « alcynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux triples-liaisons. Les groupes alcynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcynyle.

Les groupes « alcoxy » correspondent aux groupes alkyles et cycloalkyles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy, éthoxy, *n*-propyloxy, *i*-propyloxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, *t*-butoxy, *n*-pentoxy, et *s*-pentoxy.

Les groupes « acyles » correspondent aux groupes alkyles, cycloalkyles et aryles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -CO. Comme exemple de groupes acyles, on peut notamment citer les groupes acétyle, propionyle, cyclohexylcarbonyle et benzoyle.

Les groupes « aryles » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphthyle et bi-phényle.

Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétéroaryles préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényne, benzofuryne, pyrrolidinyle, thiazolyle, thiényne, furyne, pyranyle, pyrrolyle, 2H-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle, cette liste n'étant pas limitative.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe alkyle, alcényne ou alcynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupe alkylaryle sont notamment tolyle, méthythyle et xylle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alcényne on parle de groupe alcénylaryle. Des exemples de groupe alcénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alcynylaryle.

Les « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les hétérocycles préférés, on peut citer notamment la morpholine, la pipérazine, la pipéridine, le tétrahydrofurane, l'oxazolidine, l'isoxazoline, cette liste n'étant pas limitative.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les composés selon l'invention sont capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques

Parmi les facteurs de croissance induits par l'administration de ces nouveaux dérivés, on peut notamment citer à titre non limitatif : le NGF (nerve growth factor), le NT-3, le BDNF (brain-derived neurotrophique factor), le facteur neurotrophique

ciliaire (CNTF), le bFGF (basic fibroblast growth factor), la neurotrophin-3, la protéine S-100 bêta (Rathbone, M.P. *et al.* Prog. Neurobiol. (1999), 59, 663-690), ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques impliqués dans la survie et dans la régénération de neurones sensitifs ou moteurs. Cette augmentation de la synthèse et/ou de la libération de facteur(s) neurotrophique(s) est la conséquence d'une modulation de la guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone et/ou de l'inhibition d'une phosphodiesterase. Dans les deux cas, une augmentation des taux intracellulaires de GMPc sera observée.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur l'une ou l'autre enzyme (guanylate cyclase ou phosphodiesterase) ou combiner une action simultanée sur ces deux cibles. Dans ce dernier cas, une action synergique sera obtenue et se traduira par une forte augmentation intracellulaire de GMPc éventuellement associée à une augmentation d'AMPc. Pour certains états ou certaines pathologies, un inhibiteur mixte de phosphodiesterase, c'est-à-dire un inhibiteur agissant à la fois sur au moins deux familles différentes de phosphodiesterase (notamment les PDE2 et PDE4) sera préféré. Par exemple, un inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 (PDE4) permettra de traiter la composante inflammatoire relative aux états ou pathologies ciblés. Cet effet anti-inflammatoire est notamment la conséquence d'une forte diminution dose dépendante de la production de facteur nécrosant des tumeurs de type alpha (TNF- α) par les cellules pro-inflammatoires. Par ailleurs, un inhibiteur de PDE4 permettra également de traiter la dépression, la démence ou encore l'anxiété.

Certaines molécules selon l'invention sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4), pouvant agir simultanément ou non, sur l'augmentation de la synthèse et de la libération d'un ou de plusieurs facteurs neurotrophiques. Ces inhibiteurs de PDE4 ont démontré un effet anti-inflammatoire marqué pouvant avantageusement être mis en œuvre pour le traitement et la prévention de maladies inflammatoires et auto-immunes. Les inhibiteurs de PDE4 (IPDE4) sont particulièrement intéressants pour le traitement de l'asthme et des bronchopathies chroniques obstructives, mais également d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les scléroses multiples

(notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn, l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde, ou l'obésité. Les IPDE4 sont également pourvus d'effets centraux particulièrement avantageux pour le traitement de la
5 dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, du désordre bipolaire, des défauts de l'attention, de la fibromyalgie, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer, de la sclérose amyotrophique, des scléroses multiples, des démences des corps de Lewy et d'autres désordres psychiatriques. Les nouveaux inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique et hypotenseur.

10 Certains composés de l'invention sont avantageusement doués d'effets anti-inflammatoires, de propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiens, antiviraux ou encore d'effets cardiovasculaires. Ces propriétés associées à l'activité principale peuvent être dues à un pharmacophore différent de celui permettant d'engendrer la propriété principale. L'association de ces deux propriétés au sein
15 d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, du diabète, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence. Dans certains cas, une propriété inhibitrice de PDE, des kinases dépendantes des cyclines, de la monoaminoxygénase ou du transporteur 'multidroque' permettra d'obtenir ces
20 propriétés associées.

Les composés selon l'invention sont en outre avantageusement doués d'un excellent tropisme central et avantageusement dénué d'effet hyperalgique et pro-inflammatoire. D'autres composés sont avantageusement dénués d'effets centraux et pénètrent de manière très faible le système nerveux central.

25 L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I).

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

30 A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore et de brome peuvent être

obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un atome de chlore ou de brome en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant organique à température ambiante. Comme solvant, on peut citer en particulier le dichlorométhane ou le diméthylformamide.
2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, par réaction avec un composé de formule YLi , dans un solvant anhydre à une température comprise entre -80 et -20 °C, de préférence aux alentours de -78 °C. Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le tétrahydrofurane.
3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule YH , dans lequel Y est un acétylénique vrai; en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine. Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante.
4. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ aryle, par réaction avec un composé aromatique, par exemple la *N,N*-diméthylaniline à une température comprise entre 80 et 130 °C, de préférence aux environs de 120 °C et en tube scellé. Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le chloroforme. Ces composés peuvent être obtenus par un couplage au palladium en utilisant par exemple un acide boronique en présence d'une base, par exemple le bicarbonate de sodium.
5. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe OR_x , par réaction avec un alcool de formule HOR_x à température ambiante. Si R_x est égal à OH, l'alcool sera remplacé dans cette réaction par de l'eau ou un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium.
6. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SR_x , par réaction avec un thiol de formule R_xSH . Comme solvant on peut citer notamment le tétrahydrofurane.

7. les composés où Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où Y est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore peuvent également être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un groupement NR_xR_y particulier par exemple, un groupement *N*-méthyl-*N*-phénylamino, *N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino, *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole en mettant en œuvre les méthodes suivantes:

10 1. Lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant protique à une température comprise entre 10°C et 130°C, de préférence autour de 90°C dans un tube scellé. Comme solvant, on peut citer en particulier le méthanol ou l'éthanol.

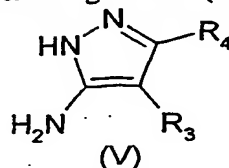
15 2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupement hydroxyle (OH), par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique à une température comprise entre -10 et 100 °C, de préférence aux alentours de 25°C. Comme solvant, on peut citer les alcools, ou les mélanges alcool-eau notamment l'éthanol ou le mélange éthanol-eau.

Les composés de formule générale (I) selon l'invention dans lequel R_1 représente un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) où R_1 est égal à H, par une réaction d'alkylation utilisant une base, et un agent alkylant. Comme base on peut notamment citer le carbonate de potassium et l'hydruide de sodium. Les agents alkylants préférés sont les halogénures ou les époxydes. La présence d'un catalyseur de transfert de phase permet, selon les cas, d'améliorer les rendements de réaction.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle $\text{X} = \text{S}$ selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle $\text{X} = \text{O}$ par une réaction utilisant le réactif de Lawesson dans un solvant organique, par exemple le toluène.

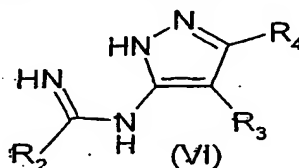
30 Les composés de formule générale (Ia) et (Ib) selon l'invention dans lesquelles $\text{R}_1 = \text{H}$ peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes:

a) réaction d'un composé de formule générale (V)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment;

avec un composé comprenant un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$, dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment et GP représente un groupement partant, par exemple un atome d'halogène, un groupement (C_1-C_4) alcoxy ou un groupement thio (C_1-C_4) alkyle, pour obtenir un composé de formule (VI)



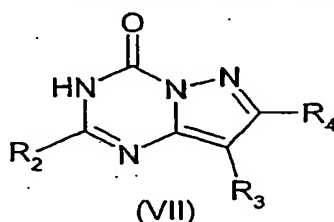
dans laquelle R_2 , R_3 , et R_4 sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile, par exemple le carbonate de diéthyle ou un orthoester, pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles R_2 , R_3 , R_4 , X et Y sont tels que définis précédemment et R_1 est égal à H.

Le composé comprenant un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$ de l'étape a) est de préférence un imidate de formule $R_2(OMe)=NH.HCl$, dans lequel R_2 est tel que défini précédemment. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'une base, par exemple l'acétate de sodium, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvant l'acétonitrile. En fin de réaction, le produit est obtenu dans ce cas sous forme d'acétate.

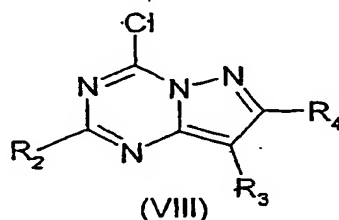
L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'une base, par exemple l'éthanolate de sodium, à une température comprise entre 20 et 150 °C de préférence aux alentours de 100°C, lorsque le diélectrophile utilisé est le carbonate d'éthyle, pendant une durée comprise entre 3 et 48 heures, de préférence autour de

24 heures. Dans ce cas, un composé de formule générale (VII) est obtenu, dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.



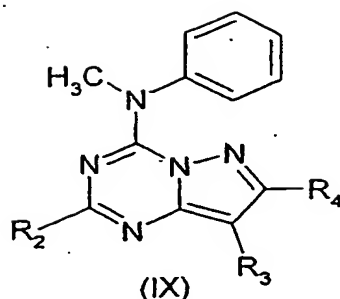
Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VII), dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis ci-avant, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe NR_xR_y , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) et une amine tertiaire, par exemple la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (VIII)



- dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment. Ce composé (VIII) peut être isolé ou directement converti en un composé de formule générale (Ib) dans laquelle Y est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , à température ambiante.

2. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe $NPhCH_3$, par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) et de la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (IX)



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH, par réaction avec le réactif de Lawesson dans un solvant aprotique.

5 Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (IX) en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

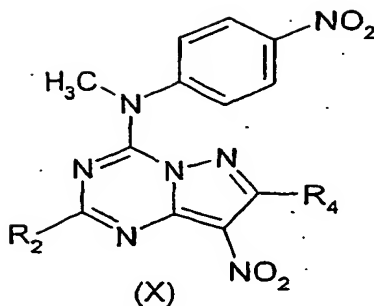
1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe NR_xR_y , par réaction avec une amine de formule HNR_xR_y , dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C, de préférence autour de 100°C. Comme solvant on peut citer l'éthanol.

2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe OH, par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C, de préférence autour de 100°C. Comme solvant on peut citer l'éthanol.

3. lorsque R_3 dans la formule du produit final (Ib) est un groupe acyle, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

4. lorsque R_3 dans la formule du produit final (Ib) est un groupe nitro, par réaction de l'acide nitrique, de préférence dans un milieu protique. Dans ce cas un produit de formule générale (X) est obtenu de manière majoritaire

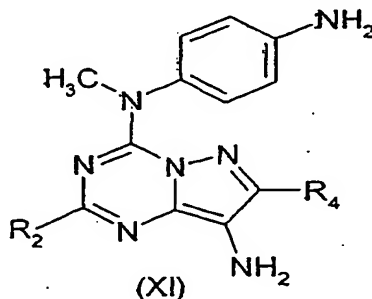
37



dans laquelle R₂ et R₄ sont tels que définis précédemment.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (X) par un procédé comprenant les étapes suivantes:

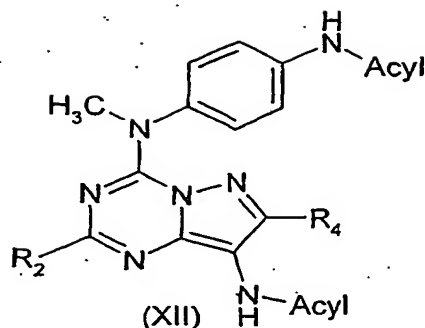
1. l'hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon. Un composé de formule générale (XI) est alors obtenu



dans laquelle R₂ et R₄ sont tels que définis précédemment.

2. l'acylation d'un composé de structure générale (XI) en utilisant un agent acylant, de formule générale Acyl-GP où GP a les mêmes significations que précédemment. Comme agent acylant on peut citer les chlorures d'acide. Cette réaction est avantageusement conduite dans un solvant organique en présence d'une base. Comme base on peut citer la triéthylamine et comme solvant le dichlorométhane. Un composé de formule générale (XII) est alors obtenu

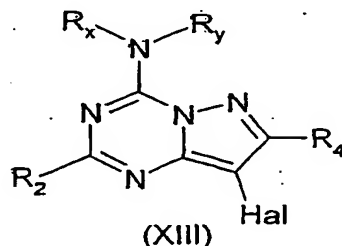
38



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment.

3. le composé de formule générale (XII) est transformé en composés de formule générale (Ib) selon l'invention par action d'un nucléophile de formule générale YH ou Y^- , dans laquelle Y est tel que défini précédemment. Y peut par exemple être une amine de type HNR_xR_y ou l'anion hydroxyde.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (XIII)



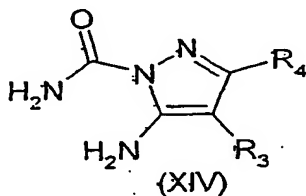
10 dans laquelle R_x , R_y , R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. une réaction de couplage au palladium en présence d'un acide boronique ou d'un alcène ou d'un alcyne ou de tout autre réactif classiquement utilisé dans ce type de réaction de couplage, à une température comprise entre 10 et 130°C.

2. par action d'une base forte, par exemple le *n*-butyllithium à une température comprise entre -20°C et -80°C, de préférence à -78°C. Un carbanion est alors obtenu en position 8 de la pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine. Ce carbanion peut ensuite être couplé avec différents agents électrophiles. Comme agents électrophiles les aldéhydes seront préférés.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ia) ou (Ib) où R_3 est un groupement acyle peuvent être obtenus selon l'invention à partir d'un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles R_3 est un atome d'hydrogène, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

Les composés de formule générale (VII) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (XIV)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un agent électrophile, par exemple un orthoester, à une température comprise entre 10 et 140°C, de préférence autour de 100°C.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une augmentation de la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques est recherchée.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I), pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une inhibition d'au moins une phosphodiesterase des nucléotides cycliques choisis parmi PDE2 et PDE4 est recherchée. Les inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique et peuvent avantageusement être sélectifs vis-à-vis d'un sous-type de PDE4 choisi parmi PDE4A-D.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.

Ainsi les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, notamment les pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines substituées peuvent être utilisées dans le traitement de troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes central et périphérique, y compris les troubles cognitifs liés à l'âge, tels que la sénilité et la maladie d'Alzheimer, les lésions des nerfs, les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-Jakob), les neuropathies périphériques, y compris les neuropathies associées à l'administration de médicaments (oncolytiques...), le syndrome de Down, les accidents vasculaires cérébraux et les affections avec spasmes telles que l'épilepsie. Les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies ou d'états dans lesquels les fonctions neuronales centrales ou périphériques, sont altérées, et plus particulièrement dans des états ou maladies résultant d'une mort neuronale excessive comme les troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes centraux et périphériques de nature chronique ou aiguë. On peut notamment citer à titre non limitatif les troubles cognitifs et mentaux liés à l'âge (notamment la sénilité), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, le syndrome de Down, les scléroses multiples, la maladie de Huntington's, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques (y compris les neuropathies associées à la prise de médicaments ou au diabète), les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome et de manière générale toute lésion de nerfs centraux ou périphériques...), ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurons et/ou neurones sensitifs qui seront à l'origine des troubles observés. Dans certains cas, les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, notamment les pyrazolotriazines substituées, peuvent

être dénuées d'effet neurotrophique mais agir fortement comme inhibiteur de PDE2 ou de PDE4 ou combiner une action simultanée sur ces deux enzymes (inhibiteur de PDE2/PDE4 mixte). Ces composés sont particulièrement intéressants pour le traitement des maladies inflammatoires et autoimmunes.

5 Ce traitement peut également être administré à titre préventif, à des patients risquant de développer ces mêmes maladies.

Certains composés de l'invention présentent des effets anti-inflammatoires, des propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiennes, antivirales ou encore des effets cardiovasculaires. L'association de ces deux propriétés au sein
10 d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies du système nerveux central, telles que plus
15 spécifiquement la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie la fibromyalgie, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres
20 agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés par voie injectable ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse,
25 intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions
30 salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et sont connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions

peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, collyres, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc.

Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 μg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 50 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 50 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

L'invention est illustrée par les exemples et la figure qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

Les exemples 1 à 3 concernent la synthèse chimique et les exemples 4-7 illustrent l'activité pharmacologique des composés de l'invention.

La figure 1 représente l'effet de la molécule Ia5 sur les neurones en culture. Les neurones sont mis en culture dans le milieu Neurobasal à partir du cortex cérébral de rat fœtal selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 et sont photographiés sans coloration 17 jours après la mise en culture. La culture A est une culture témoin sans composé. La molécule Ia5 a été ajoutée à la culture B au 8^{ème} jour après la mise en culture à la concentration de 50 μM .

EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE VI-XIII (intermédiaires de synthèse)

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

5 Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa). Ajouter sous argon à une solution de 500 mg de 3-aminopyrazole et de 692 mg de chlorhydrate d'iminoacétate de méthyle dans 10 mL de CH₃CN, 516 mg d'AcONa. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de CH₃CN et 2 fois avec 5 mL d'Et₂O. On obtient 1,34 g d'une poudre blanche, Rdt : 92%. Pf : 159°C. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : 1,89 (s, 3H, CH₃), 1,98 (s, 3H, CH₃), 5,86
10 (s, 1H pyrazole), 7,54 (s, 1H pyrazole).

15 Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)trifluoroacétamidine (VIb). Ajouter sous argon à une solution de 1,18 g de 3-aminopyrazole dans 15 mL de CH₃CN, 3,4 g de *S*-*p*-chlorophényltrifluorothioacétimide. Après 5 minutes, ajouter 812 µL d'AcOH au goutte à goutte. Après 8 heures, évaporer à sec. Ajouter 5 mL d'Et₂O et 30 mL d'hexane. Laisser sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'hexane, puis 2 fois avec 5 mL d'H₂O. M : 178,12. Rdt = 93%. Pf : 132°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 6,38 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole), 7,51 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole).

20 Pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa). Chauffer à reflux pendant 36 heures une solution de 1,0 g de 5-amino-2-pyrazolecarboxamide et de 3,0 mL d'orthoformiate de triméthyle dans 50 mL de CH₃CN. Laisser revenir à température ambiante. Laisser cristalliser pendant 2 jours. Filtrer les cristaux. Recristalliser dans CH₃CN.
25 On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores.

30 2-Méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb). Ajouter 125 mg de Na à 10 mL d'EtOH anhydre. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter sous atmosphère inerte à cette solution, 200 mg d'acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa) et 605 µL de carbonate de diéthyle. Chauffer à reflux pendant 5 heures. Evaporer à sec. Reprendre dans 10 mL d'eau glacée. Ajouter une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH = 7 (contrôle au papier pH). Evaporer à sec.

Reprendre dans 7 mL d'eau glacée. Laisser cristalliser pendant 2 heures. Filtrer. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient 110 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. M : 150,14. Rdt : 89%. Pf : 268°C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 2,32 (s, 3H, CH₃), 6,38 (d, J = 1,8, H⁸ pyrazole), 8,01 (d, J = 1,8, H⁷ pyrazole), 12,48 (s large, 1H échangeable, NH).

2-Thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc). Ajouter par petites fractions 676 mg de Na dans 20 mL d'EtOH absolu. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter 900 mg de N-éthoxycarbonyl-N'-(pyrazol-3-yl)thiourée. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'H₂O glacée et laisser sous agitation vigoureuse pendant 20 minutes à 0°C. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH puis 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. On obtient 671 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 95%. Pf : 295°C. ¹H-RMN (200MHz, DMSO-d₆ + 1gtte de D₂O) : 5,51 (d, J = 1,5, H⁸ pyrazole), 7,48 (d, J = 1,5, H⁷ pyrazole).

2-Thiométhylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIId). Ajouter au goutte à goutte 222 µL de MeI à une solution de 600 mg de 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc) dans 20 mL d'EtOH, 3 mL d'H₂O et 3 mL de lessive de soude. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Filtrer les cristaux blancs du produit titre (sel de Na). Reprendre les cristaux dans 10 mL d'H₂O et ajuster le pH à 8 (contrôle au papier pH). Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H₂O. On obtient 429 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche. M : 182,21. Rdt : 66%. Pf : 257°C. ¹H-RMN (200MHz, 1 goutte de DMSO-d₆ + CDCl₃) : 2,25 (s, 3H, CH₃), 5,92 (d, J = 2,0, 1H, H⁸ pyrazole), 7,53 (d, J = 2,0, 1H, H⁷ pyrazole).

4-(N-Méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXa). Chauffer à reflux un mélange de 1,0 g de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) dans 3 mL de diméthylaniline et 8 mL de POCl₃ pendant 2 heures. Evaporer le POCl₃. Sécher à la pompe (1heure). Ajouter 50 mL de CH₂Cl₂ et au goutte à goutte 3 mL de

méthylaniline et 6 mL de triéthylamine. Après 1 heure à température ambiante, évaporer à sec et ajouter 30 mL d'eau glacée. Extraire 2 fois avec 30 mL d'Et₂O, sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄ et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane 2 puis AcOEt/Hexane 1). Recristalliser dans l'hexane. Rdt : 88%. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 4,10 (s, 3H, CH₃), 6,64 (d, 1H, 1H pyrazole), 7,44-7,72 (m, 5H, 5H Ar), 8,03 (d, 1H, 1H pyrazole), 8,48 (s, 1H, 2-H).

2-Méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXb). En remplaçant dans l'exemple IXa la pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) par la 2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb), on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 92%). Pf : 116°C.

2-Méthyl-4-[N-méthyl-N-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Xa). Ajouter 2,3 g de 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXb) à 18 mL d'HNO₃ fumant à 0°C. Le milieu réactionnel se colore en rouge foncé. Après 10 minutes à 0°C, ajouter 300 mL d'un mélange H₂O/glacé. Un précipité vert se forme. Filtrer et laver 2 fois avec 20 mL d'H₂O, 2 fois avec 6 mL de MeOH et 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/Et₂O 50). Triturer dans 15 mL d'Et₂O. Filtrer et laver avec 2 fois 5 mL d'Et₂O. On obtient 2,7 g du produit titre sous forme d'une poudre crème (Rdt : 85%). Pf : 256 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 2,74 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, NCH₃), 7,85 (système AB, Δd = 0,94, J_{AB} = 8,7, 4H, NO₂Ph), 8,28 (s, H⁷ pyrazole).

8-Amino-4-[N-(4-aminophényl)-N-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIa). Hydrogéner à pression atmosphérique une solution/suspension de 60 mg de 2-méthyl-4-[N-méthyl-N-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Xa), 60 mg de Palladium sur charbon dans 30 mL de MeOH pendant 2 heures. Filtrer sur célite. Laver 2 fois avec 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/EtOH 10/AcOEt 40) puis (CH₂Cl₂ 40/EtOH 20/AcOEt 40). On obtient une huile jaune, qui cristallise lorsqu'on la triture dans un

minimum d'Et₂O (Rdt : 68%). Pf : 166°C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,54 (s, 3H, CH₃), 3,66 (s, 3H, NCH₃), 6,83 (système AB, Δd = 0,29, J = 8,6, 4H, NH₂Ph), 7,50 (s, H⁷ pyrazole).

- 5 8-Acétamido-4-[N-(4-acétamidophényl)-N-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIa). Ajouter goutte à goutte à 0°C, 47 μL de chlorure d'acétyle à une solution de 80 mg de 8-amino-4-[N-(4-aminophényl)-N-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIa) dans 7 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Ajouter goutte à goutte 96 μL de triéthylamine. Laisser revenir à température ambiante.
- 10 Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 10 mL de CH₂Cl₂. Sécher sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH₂Cl₂ 50/ AcOEt 40/EtOH 10) puis (CH₂Cl₂ 40/AcOEt 40/EtOH 20). Evaporer à sec. Triturer dans 10 mL d'Et₂O. On obtient 88 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 84%). Pf : 158 °C. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : 2,21 (s, 6H, 2 x CH₃CO), 2,56 (s,
- 15 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, NCH₃), 7,53 (système AB, Δd = 0,41, J_{AB} = 8,8, 4H, CONHPh), 7,60 (s large, 2H, 2 NH échangeables), 8,35 (s, H⁷ pyrazole).

- 8-Iodo-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIa). Ajouter 140 mg de NIS à une solution de 100 mg de 4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXa) dans 10 mL de CHCl₃. Chauffer à reflux 30 minutes. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane, 1 : 3). Recristalliser dans EtOH. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 91%. Pf : 193 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : 3,82 (s, 3H, NCH₃), 7,19-7,44 (m, 5H, Ph), 7,77 (s, 1H, H⁷ pyrazole), 8,3 (s, 1H, H² pyrazole).

25

- 8-Iodo-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIb). En remplaçant dans l'exemple XIIIa la 4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXa) par la 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXb) on obtient de la même manière le
- 30 produit titre (Rdt : 78%).

EXEMPLE 2 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE Ib

- 4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de méthyle (**Ib1**) Ajouter à -78°C et sous argon à une solution de 160 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**XIIIa**) dans 25ml de THF anhydre, 220 µL de *n*-BuLi à 15% dans l'hexane. Après 5 minutes à -78°C ajouter 115 mg de 4-formylbenzoate de méthyle. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30ml d'H₂O et extraire 3 fois avec 30 mL de CH₂Cl₂. Sécher sur Na₂SO₄ et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane1). Recristalliser dans Et₂O/Hexane. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt = 93%). Pf : 68 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,91 (s, 3H, CH₃), 6,22 (s, 1H, CH), 7,17-7,55 (m, 8H, 8 ArH), 8,01 (d, *J* = 8,2, 2H, 2 CH), 8,21 (s, 1H, 1 ArH).
- 8-[(2-Chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**Ib2**). Ajouter sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (500 mg, 1,27 mmol) dans 30 mL de THF, 640 µL (1,52 mmol, 1,2 équ) de *n*-butyl lithium (2.37 M dans l'heptane). Le mélange réactionnel est agité à -78° pendant 5 min. Une solution de 2-chlorobenzaldéhyde (0,17 mL, 1,52 mmol, 1,2 équ) dans 5 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h additionnelle, puis est hydrolysé par addition d'eau et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est partagé entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée (Na₂SO₄) et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant: éther de pétrole/AcOEt 8:2) pour donner le produit titre (383 mg, 74%) sous forme d'un solide incolore : Pf = 153-155°C (méthanol); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.78-1.91 (m, 2H, CH₂), 2,73 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 3,71 (s, 3H, CH₃), 4,63 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, OH), 6,49 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, CH), 7,13-7,20 (m, 3H, H Ar), 7,28-7,38 (m, 6H, H Ar), 7,74-7.78 (m, 1H, H Ar); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14,0

(CH₃), 21,2 (CH₂), 40,6 (CH₂), 42,1 (CH₃), 65,0 (CH), 109,4 (C), 126,3 (2 CH), 127,1 (CH), 127,2 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (2 CH), 129,3 (CH), 132,0 (C), 141,2(C), 143,6 (CH), 144,6 (C), 148,6 (C), 149,1 (C), 165,6 (C); SM (IS) m/z 390 (M⁺+1, ³⁵Cl), 392 (M⁺+1, ³⁷Cl).

5

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3). Ajouter sous atmosphère inerte, 700 mg (8,05 mmol, 8 éq) de dioxyde de manganèse à une solution de 8-[(2-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib2) (380 mg, 0,93 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante, puis filtré sur célite et évaporé. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt: 8/2) pour conduire au composé titre (346 mg, 90%) sous forme d'un solide incolore: Pf = 149-151°C (méthanol); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.65-1.75 (m, 2H, CH₂), 2,73 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 7,15-7,19 (m, 2H, H Ar), 7,29-7,40 (m, 7H, H Ar), 7,95 (s, 1H, H Ar); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 13,9 (CH₃), 20,4 (CH₂), 40,8 (CH₂), 42,3 (CH₃), 109,1 (C), 126,2 (2 CH), 126,5 (CH), 127,5 (CH), 129,1 (2 CH), 129,6 (CH), 130,5 (CH), 130,9 (C), 132,0 (C), 140,2 (C), 144,3 (C), 146,9 (CH), 149,2 (C), 152,3 (C), 170,2 (C), 187,3 (CO); SM (IS) m/z 406 (M⁺+1, ³⁵Cl), 408 (M⁺+1, ³⁷Cl).

10

15

20

25

30

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(N-méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib4). Une solution de 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) (320 mg, 0,79 mmol) et de méthylamine (33% wt. dans l'éthanol, 0,2 mL, 1,6 mmol, 2 éq) dans 10 mL d'éthanol est agitée en tube scellé pendant une nuit à 70°C. Après refroidissement, l'éthanol est évaporé. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: CH₂Cl₂/AcOEt 9,5/0,5) pour conduire au composé titre (172 mg, 66%) sous forme d'un solide incolore: Pf = 116-118°C (méthanol). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1,62-1,72 (m, 2H, CH₂), 2,71 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 3,24 (d, 3H, J = 5,1 Hz, CH₃), 6,54 (s large, 1H, NH), 7,31-7,45 (m, 4H, H Ar), 8,26

(s, 1H, H Ar); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 13,9 (CH_3), 20,6 (CH_2), 27,4 (CH_2), 41,1 (CH_3), 110,6 (C), 126,7 (CH), 128,8 (CH), 129,8 (CH), 130,7 (CH), 131,1 (CH), 140,1 (C), 147,6 (CH), 149,4 (C), 149,7 (C), 171,3 (C), 187,5 (CO); SM (IS) m/z 330 ($M^+ + 1$, ^{35}Cl), 332 ($M^+ + 1$, ^{37}Cl); HRMS (IC) pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$; calculé: 330,1121; trouvé: 330,1123.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate

d'éthyle (Ib5). Chauffer à 55°C pendant 3 heures et sous atmosphère inerte un mélange de 1,0 g de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 2,5 mL d'acrylate de méthyle, 450 mg de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ et de 2,0 g d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange de DMF : H_2O : TEA (25 : 5 : 5). Evaporer à sec. Reprendre le résidu dans 200 mL d'AcOEt et laver deux fois avec 100 mL d' H_2O . Sécher les fractions organiques sur Na_2SO_4 . Evaporer à sec. Purifier le résidu par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 : 3). Recristalliser dans Et_2O /hexane. On obtient 790 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf : 139 °C. ^1H -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 3,82 (s, 3H, NCH_3), 4,24 (m, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 6,63 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 5H, 5 ArH), 7,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, CH), 7,90 (s, 1H, CH), 8,31 (s, 1H, CH). ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3): 16,0, 44,1, 61,7, 107,3, 118,3, 127,8, 129,2, 130,8, 134,6, 145,8, 151,0, 151,6, 155,6, 169,0.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate

d'éthyle (Ib6). Hydrogéner à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 6 heures une suspension de 1,2 g de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) et de 500 mg de Pd/C (10%) dans 80 mL de méthanol. Filtrer sur papier filtre. Recristalliser dans Et_2O /Hexane. On obtient 1,1 g du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 74 °C. ^1H -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 2,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, NCH_3), 4,11 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 7,17-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,68 (s, 1H, CH), 8,19 (s, 1H, CH). ^{13}C -RMN

(300 MHz, CDCl_3): 15,8, 19,8, 36,2, 43,8, 61,9, 109,1, 127,7, 128,8, 130,6, 146,2, 149,6, 151,6, 153,2, 174,4.

Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]

- 5 propionique (Ib7). Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, une solution équimolaire de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle Ib6 et de NaOH dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, 1:9. Filtrer le précipité et reprendre dans un minimum d'eau, puis ramener le pH à 3-4 à l'aide d'HCl 1N. Filtrer le précipité. On obtient le produit titre sous forme de cristaux
- 10 incolores. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,73 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 7,18-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,69 (s, 1H, 1 ArH), 8,20 (s, 1H, 1 ArH).

4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]

- 15 propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8). Laisser sous agitation à température ambiante pendant une heure une solution de 380 mg de O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HBTU), 400 μL de *N*-méthylmorpholine, et de 297 mg d'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) dans 4 mL de DMF anhydre. Ajouter 152 mg de 4-
- 20 aminobenzoate de méthyle, et laisser sous agitation pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 100 mL d'AcOEt, et laver deux fois avec 20 mL d'eau. Sécher les fractions organiques (Na_2SO_4). Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1:1 puis AcOEt). Recristalliser dans
- 25 EtOH/ Et_2O . On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 78 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, CH_3), 3,91 (s, 3H, CH_3), 7,18-7,21 (m, 2H, 2 ArH), 7,37-7,46 (m, 3H, 3 ArH), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2 CH), 7,71 (s, 1H, 1 ArH), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, 2 CH), 8,17 (sl, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, 1 ArH).

- 30 8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9). Ajouter sous argon 580 μL de chlorure de benzoyle à 227 mg de 2-méthyl-4-

(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). Ajouter au goutte à goutte 588 μ L de SnCl_4 . Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel se colore en noir. Verser dans 40 mL d' H_2O et extraire 3 fois avec 40 mL d'AcOEt. Sécher sur Na_2SO_4 et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt1/Hexane2). On obtient 292 mg d'une huile qui cristallise lentement. Rdt : 85%. Pf : 121°C. ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) : 2,68 (s, 3H, CH_3), 3,79 (s, 3H, NCH_3), 7,20-7,60 (m, 8H Ar), 7,84-7,90 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H^7 pyrazole).

2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-

carboxylate d'éthyle (Ib10). Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 20 mL d'EtOH absolu et chauffer à reflux pendant 4 heures. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange H_2O /glace. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na_2SO_4 . Purifier partiellement par chromatographie (AcOEt1/Hex1). Recristalliser dans EtOH. Pf : 202°C. SM (FAB, $\text{M} + \text{H}^+$) : 312. ^1H -RMN (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1,36 (t, $J = 7,1$, 3H, CH_2CH_3), 2,66 (s, 3H, CH_3), 3,74 (s, 3H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 7,1$, 2H, CH_2CH_3), 7,14-7,18 (m, 2H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 8,06 (s, H^7 pyrazole).

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle (Ib11). En remplaçant dans l'exemple Ib5 l'acrylate d'éthyle par l'acrylate de *tert*-butyle, on obtient de la même manière le produit titre (87%) sous forme d'un solide incolore.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de *tert*-butyle (Ib12). En remplaçant dans l'exemple Ib6 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle (Ib11), on obtient de la même manière le produit titre (76%) sous forme d'un solide incolore. Ce produit peut être transformé en acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl] propionique (Ib7) par simple clivage

de l'ester *tert*-butylique en utilisant de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (Rdt : 95%).

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13).

- 5 Dissoudre 80 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb) dans 6 mL de toluène dégazé. Ajouter 25 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium(0), 210 μ L de Na₂CO₃ 2M dans H₂O et 30 mg d'acide benzèneboronique en solution dans 30 μ L d'EtOH. Chauffer à 90°C pendant 15 heures sous argon. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 10 50/Hexane 50). On obtient 40 mg du produit titre sous forme d'une poudre crème. Rdt : 78%.

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(4-fluorophényl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib14). En remplaçant dans l'exemple Ib13 l'acide benzèneboronique par l'acide 4-
15 fluorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre (78%) sous forme d'un solide incolore.

- 8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15).** En remplaçant dans l'exemple Ib2 le 2-
20 chlorobenzaldéhyde par le 3-furaldéhyde on obtient de la même manière le produit titre (65%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 142-144°C (méthanol); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.79-1.92 (m, 2H, CH₂), 2,75 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 3,70 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, OH), 3,73 (s, 3H, CH₃), 6,08 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH), 6,43 (s large, 1H, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,32-7,41 (m, 5H, H Ar), 7,54 (m, 1H, H Ar); ¹³C -RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14,0 (CH₃), 21,2 (CH₂), 25 40,6 (CH₂), 42,0 (CH₃), 60,8 (CH), 109,4 (CH), 110,3 (C), 126,2 (2 CH), 127,1 (CH), 128,4 (C), 129,0 (2 CH), 139,5 (CH), 143,2 (CH), 143,4 (CH), 144,6 (C), 148,3 (C), 149,1 (C), 165,5 (C); SM (IS) *m/z* 364 (M⁺+1).

- 30 **8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib16).** Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte, 312 mg (8,25 mmol,

9 éq) de borohydrure de sodium à 2 mL d'acide trifluoroacétique. A ce mélange et à 15°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 8-[(3-furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15) (333 mg, 0,92 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL). La solution est alors agitée à température ambiante pendant 2 h, puis diluée par addition d'eau et basifiée par ajout d'hydroxyde de sodium. Le produit est extrait par le dichlorométhane, séché (MgSO₄) et évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 8/2) pour conduire au composé titre (286 mg, 90%) sous forme d'une huile incolore. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₃), 1,81-1,94 (m, 2H, CH₂), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 2H, CH₂), 6,31 (s large, 1H, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,22 (s large, 1H, H Ar), 7,30-7,40 (m, 4H, H Ar), 7,56 (s, 1H, H Ar); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1 (CH₃), 18,4 (CH₂), 21,4 (CH₂), 41,0 (CH₂), 42,0 (CH₂), 106,5 (C), 111,4 (CH), 124,1 (C), 126,1 (2 CH), 126,8 (CH), 128,9 (2 CH), 139,4 (CH), 142,9 (CH), 144,9 (CH), 145,0 (C), 148,5 (C), 149,4 (C), 164,9 (C); SM (IS) *m/z* 348 (M⁺+1).

8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib17). En remplaçant dans l'exemple Ib4 le 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 8-(3-furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib16) on obtient de la même manière le produit titre (90%) sous forme d'une huile incolore. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₃), 1,80-1,93 (m, 2H, CH₂), 2,74 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂), 3,20 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz, CH₃), 3,84 (s, 2H, CH₂), 6,34 (s large, 1H, H Ar), 6,49 (s large, 1H, NH), 7,26 (s large, 1H, H Ar), 7,34 (s large, 1H, H Ar), 7,74 (s, 1H, H Ar); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1 (CH₃), 18,4 (CH₂), 21,7 (CH₂), 27,3 (CH₃), 41,4 (CH₂), 107,8 (C), 111,4 (CH), 124,2 (C), 139,5 (CH), 143,0 (CH), 145,0 (CH), 146,3 (C), 149,4 (C), 166,2 (C); SM (IS) *m/z* 272 (M⁺+1); HRMS (IC) pour C₁₄H₁₈N₅O; calculé: 272,1511; trouvé: 272,1513.

8-[(Hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl
pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib18). En remplaçant dans l'exemple Ib2 le 2-
chlorobenzaldéhyde par le 2-thiophèncarboxaldéhyde, on obtient de la même
manière le produit titre (68%) sous forme d'un solide incolore: $P_f = 150-152^\circ\text{C}$
5 (méthanol). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,79-1,91
(m, 2H, CH_2), 2,75 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,74 (s, 3H, CH_3), 4,15 (d, 1H, $J = 4,5$
Hz, OH), 6,35 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, CH), 6,91-6,97 (m, 2H, H Ar), 7,15-7,19 (m, 2H,
H Ar), 7,23 (dd, 1H, $J = 1,3, 4,9$ Hz, H Ar), 7,32-7,40 (m, 3H, H Ar), 7,56 (s, 1H, H
Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0 (CH_3), 21,2 (CH_2), 40,6 (CH_2), 42,1 (CH_3),
10 64,5 (CH), 110,3 (C), 124,3 (CH), 124,9 (CH), 126,3 (2 CH), 126,6 (CH), 127,2
(CH), 129,0 (2 CH), 143,4 (CH), 144,6 (C), 148,0 (C), 148,4 (C), 149,1 (C), 165,7
(C); SM (IS) m/z 380 ($M^+ + 1$).

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-
15 1,3,5-triazine (Ib19). En remplaçant dans l'exemple Ib16 le 8-[(3-
furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine (Ib15) par le 8-[(hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-
phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib18), on obtient de la même
manière le produit titre (90%) sous forme d'une huile incolore: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz,
20 CDCl_3) δ 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 1,81-1,93 (m, 2H, CH_2), 2,77 (t, 2H, $J = 7,3$
Hz, CH_2), 3,73 (s, 3H, CH_3), 4,21 (s, 2H, CH_2), 6,83-6,89 (m, 2H, H Ar), 7,09 (dd,
1H, $J = 1,1, 5,1$ Hz, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,28-7,40 (m, 3H, H Ar), 7,60
(s, 1H, H Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1 (CH_3), 21,4 (CH_2), 23,1 (CH_2),
40,9 (CH_2), 42,0 (CH_3), 106,6 (C), 123,5 (CH), 124,8 (CH), 126,1 (2 CH), 126,8
25 (CH), 126,9 (CH), 128,9 (2 CH), 143,9 (C), 144,9 (CH), 145,0 (C), 148,5 (C), 149,3
(C), 165,1 (C); SM (IS) m/z 364 ($M^+ + 1$).

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine (Ib19). En remplaçant dans l'exemple Ib4 le 8-(2-chlorobenzoyl)-4-
30 (*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 4-
(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-

triazine (Ib19), on obtient de la même manière le produit titre (92%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 53-55°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.81-1.93 (m, 2H, CH₂), 2,75 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 3,20 (d, 3H, J = 5,1 Hz, CH₃), 4,25 (s, 2H, CH₂), 6,57 (s large, 1H, NH), 6,87-6,92 (m, 2H, H_{Ar}), 7,11 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz, H_{Ar}), 7,80 (s, 1H, H_{Ar}); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1 (CH₃), 21,7 (CH₂), 23,2 (CH₂), 27,3 (CH₃), 41,4 (CH₂), 107,9 (C), 123,7 (CH), 124,9 (CH), 126,9 (CH), 144,0 (C), 145,1 (CH), 146,3 (C), 149,4 (C), 166,4 (C); SM (IS) m/z 288 (M⁺+1).

10 4-(N-cyclopropylamino)-2-n-propyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib21). En remplaçant dans l'exemple Ib4 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propyl-8-[(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib19) et la méthylamine par la cyclopropylamine, on obtient de la même
15 manière le produit titre (80%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 52-53°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,71-0,76 (m, 2H, CH₂), 0,91-0,98 (m, 2H, CH₂), 1,03 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.82-1,94 (m, 2H, CH₂), 2,78 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 2,99-3,07 (m, 1H, CH), 4,24 (s, 2H, CH₂), 6,55 (s large, 1H, NH), 6,86-6,92 (m, 2H, H_{Ar}), 7,11 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz, H_{Ar}), 7,83 (s, 1H, H_{Ar}); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ
20 7,2 (2 CH₂), 14,1 (CH₃), 21,7 (CH₂), 23,2 (CH₂), 23,4 (CH), 41,4 (CH₂), 108,0 (C), 123,7 (CH), 124,9 (CH), 126,9 (CH), 144,0 (C), 145,0 (CH), 146,2 (C), 149,7 (C), 166,5 (C); SM (IE) m/z 313 (M).

25 N-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib22). En remplaçant dans l'exemple Ib8 le 4-aminobenzoate de méthyle par la 2-(3,4-dihydroxyphényl)éthylamine on obtient de la même manière le produit titre (22%) sous forme d'un solide incolore: SM (IS) m/z 433 (M⁺+1).

30 3-[4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl]-N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ib23). Ajouter à 0°C et sous argon, (41

mg, 0,34 mmol) de DMAP à une solution de *N*-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone (0,071 mL, 0,50 mmol) dans le dichlorométhane (8 mL). L'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) (100 mg, 0,34 mmol), puis l'EDCI (78 mg, 0,40 mmol) sont successivement additionnés au milieu réactionnel. La solution finale est agitée une nuit à température ambiante. Après addition d'eau et extraction, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation de la phase organique, le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH 92:8) pour donner le produit titre (132 mg, 93%, gomme). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,58-1,67 (m, 2H, CH₂), 1,97-2,07 (m, 2H, CH₂), 2,38 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz, CH₂), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂), 3,01 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂), 3,15 (q large, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂), 3,26 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,36 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,79 (s, 3H, CH₃), 6,73 (t large, 1H, *J* = 5,9 Hz, NH), 7,16-7,19 (m, 2H, H_{Ar}), 7,30-7,42 (m, 3H, H_{Ar}), 7,67 (s, 1H, H_{Ar}), 8,16 (s, 1H, H_{Ar}); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 17,7 (CH₂), 18,8 (CH₂), 26,4 (CH₂), 30,7 (CH₂), 35,6 (CH₂), 36,7 (CH₂), 39,4 (CH₂), 42,1 (CH₃), 47,1 (CH₂), 107,7 (C), 126,0 (2 CH), 127,0 (CH), 128,9 (2 CH), 144,5 (C), 144,6 (CH), 147,7 (C), 149,9 (C), 151,4 (CH), 172,1 (CO), 175,5 (CO); SM (IS) *m/z* 422 (*M*⁺+1).

20 *N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib24). En remplaçant dans l'exemple Ib8 le 4-aminobenzoate de méthyle par la 2-(hydroxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthylamine on obtient de la même manière le produit titre (22%) sous forme d'un solide incolore: SM (IS) *m/z* 449 (*M*⁺+1).

25

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib25). Agiter pendant 15 minutes sous atmosphère inerte un mélange de 62 mg de bis(dibenzylidèneacétone)Pd(0) et de 66 mg de triphénylarsine dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Transférer ce complexe à l'aide d'une seringue dans une solution de 500 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 200 mg de 1,4-anhydro-2-déoxy-*D*-érythro-pent-1-énitol et

30

380 μ L de tri-*n*-butylamine dans 15 mL d'acétonitrile anhydre. Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50) puis AcOEt. Recrystalliser dans AcOEt/Hex. On obtient 327 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores: SM (IS) m/z 340 ($M^+ + 1$).

5 4-[*N*-Méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-(β -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib26). En remplaçant dans l'exemple (Ib25) la 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine par la 8-iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine on obtient de la même
10 manière le produit titre (Rdt : 61%).

8-(2'-Déoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27). Ajouter sous argon à une solution de 165 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
15 triazine (Ib25) dans 15 mL de CH_3CN anhydre, 500 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 25 minutes, évaporer à sec et purifier par chromatographie (AcOEt puis AcOEt 9/EtOH 1). Après recrystallisation (EtOH/Et₂O), on obtient 120 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores: SM (IS) m/z 342 ($M^+ + 1$).

20 8-(2'-Déoxy- β -D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib28). Ajouter goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 550 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib25) dans 100 mL de THF anhydre, 3.0 mL de $\text{KB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_3\text{H}$ (K-selectride®). Laisser sous agitation à -78°C
25 pendant 30 minutes. Ajouter 100 μ L d'acide acétique et ramener à température ambiante. Après purification par chromatographie (CH_2Cl_2 90/EtOH 10) et recrystallisation dans EtOH/Et₂O, on obtient 324 mg du produit titre: SM (IS) m/z 342 ($M^+ + 1$).

30 4-Amino-8-(2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib29). En remplaçant dans l'exemple (Ib4) la 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-

phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par la 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27) et la méthylamine par une solution d'éthanol saturée en ammoniac, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 63%).

5

4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib30). En remplaçant dans l'exemple (Ib29) la 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27) par la 8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib28) on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 56%).

10

EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE Ia

15

8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1). Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, une solution de 300 mg de 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 100 mg de NaOH dans 10 mL d'un mélange H₂O/EtOH (2 : 8). Evaporer à sec. Ajouter 3 mL d'H₂O, neutraliser à l'aide d'HCl 1N (pH = 6-7). Filtrer et laver avec un minimum d'H₂O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 68%). Pf : 225°C. ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*₆) : 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 2H, CH₂), 7,14-7,34 (m, 5H, Ph), 7,91 (s, H⁷ pyrazole), 12,39 (s large, 1H échangeable, NH).

20

Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2). Chauffer à reflux pendant 15 minutes une solution de 700 mg de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6), 300 mg de soude dans un mélange de 700 μL d'H₂O et de 6 mL d'éthanol. Refroidir le milieu réactionnel à 0 °C. Filtrer les cristaux obtenus. Dissoudre dans 7 mL d'H₂O et acidifier à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Laisser sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes. Filtrer les cristaux formés. Laver deux fois avec 1 mL d'H₂O, une fois avec 1 mL d'EtOH et deux fois avec 10 mL d'Et₂O. Recristalliser dans

25

30

EtOH/Et₂O. On obtient 480 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 277 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,6 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 7,97 (s, 2H, 2 CH), 12,1 (sl, 1H, OH), 12,4 (sl, 1H, OH).

5 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ia3). Chauffer à 50°C pendant 10 minutes une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5, 200 mg) et de 60 mg de NaOH dans un mélange H₂O/EtOH, 1 : 9. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H₂O et ramener le pH à 7-8 à l'aide d'une solution d'HCl 0,1 N. Extraire 3 fois
10 avec 30 mL d'AcOEt. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 4, CH₂Cl₂ 4, EtOH 1). Recristalliser dans EtOH/Et₂O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 27%). Pf : 253°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H, CH₃), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H, CH₂), 6,65 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 7,60 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 8,17 (s, 1H, CH), 8,49 (s, 1H, CH).

15

4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium (Ia4). En remplaçant dans l'exemple Ia2 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) par le 4-[(hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]
20 benzoate de méthyle (Ib1) on obtient, après salification de la fonction acide carboxylique par la soude, le produit titre (Rdt : 82%). Pf > 300°C. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : 5,42 (sl, 1H, NH), 5,84 (s, 1H, CH), 7,27-7,47 (m, 3H, 3 ArH), 7,71-7,79 (m, 3H, 3 CH).

25 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5). En remplaçant dans l'exemple Ia2 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) par le 4-[[1-oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt
30 = 82%). ¹H-RMN (300MHz, D₂O) : 2,98 (t, *J* = 7,2, 2H, CH₂), 3,30 (t, *J* = 7,2, 2H,

CH₂), 7,60 (d, $J = 8,50$, 2H, 2 ArH), 8,08 (d, $J = 8,50$, 2H, 2 ArH), 8,13 (s, 1H, 1 ArH), 8,17 (s, 1H, 1 ArH). MS : 328 (M+H)⁺.

8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6). En remplaçant dans l'exemple Ia2 l'acide 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9) par 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 92%).

10 *N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionamide (Ia7). En remplaçant dans l'exemple Ia3 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le *N*-[2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib22) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 91%): SM (IS) m/z 344 (M⁺+1).

3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ia8). Une solution de NaOH 5N (0,28 mL, 1,42 mmol) est ajoutée à une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ib23) (120 mg, 0,28 mmol) dans l'éthanol (10 mL). La solution est agitée pendant 5 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH 85:15) pour conduire au composé titre (62 mg, 66%, solide); PF = 180-181°C (méthanol). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50-1,57 (m, 2H, CH₂), 1,84-1,94 (m, 2H, CH₂), 2,19 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz, CH₂), 2,38 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH₂), 2,78 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH₂), 2,99 (q large, 2H, $J = 6,4$ Hz, CH₂), 3,10 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH₂), 3,28 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH₂), 7,80-6,73 (t large, 1H, $J = 5,9$ Hz, NH), 7,88 (s, 1H, H_{Ar}), 7,93 (s, 1H, H_{Ar}); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 17,5 (CH₂), 18,5 (CH₂), 26,9 (CH₂), 30,4 (CH₂), 35,7 (CH₂), 36,2 (CH₂), 39,5 (CH₂), 46,3 (CH₂), 111,3 (C), 145,1 (CH), 145,8 (C), 171,1 (2 CO), 173,8 (CO); SM (IS) m/z 333 (M⁺+1).

N-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ia9). En remplaçant dans l'exemple Ia3 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le *N*-[2-hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib24) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 83%): SM (IS) *m/z* 360 (*M*⁺+1).

EXEMPLE 4 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: STIMULATION DE LA SYNTHESE DE FACTEURS NEUROTROPHIQUES

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neurotrophiques. L'idée est donc d'observer le comportement d'une culture cellulaire de neurones en absence et présence de telles molécules. La molécule nommée Ia5 utilisée au cours de cet exemple est une molécule de structure générale Ic₁, où *n* = 2 et *m* = 0 sous forme de sel de sodium.

Préparation des Neurones.

Des rats de souche Sprague Dawley sont élevés dans le Laboratoire jusqu'à l'âge adulte, soit trois mois après leur naissance. Ils sont nourris *ad libitum* dans des salles à une température de 22 ± 2 °C et où le cycle de lumière est de 12 heures d'éclairage (journée) et 12 heures d'obscurité.

Les animaux adultes sont mis en accouplement et les rates sont séparées le lendemain. Au bout de 16 jours, les rates gestantes subissent une césarienne et les fœtus sont mis dans une boîte de Petri de 100 mm de diamètre. Ils sont transférés dans la hotte à flux laminaire, en milieu stérile. Les fœtus sont isolés par unités et sont disséqués sous une loupe binoculaire en milieu stérile. Le cortex cérébral est isolé et mis dans un tube contenant du milieu Neurobasal sans antibiotique. Le tissu est dissocié par aspirations-refoulement en cellules unitaires dans un volume de 2 ml. La suspension cellulaire est ensuite délicatement déposée sur 2 ml de sérum de veau fœtal inactivé. Le tube est centrifugé à basse gravité (800 g) pendant 5 min à température ambiante. Le culot cellulaire est récupéré et les cellules sont remises en

suspension dans du milieu Neurobasal complet. Les cellules sont comptées à l'hématimètre de Mallassez en présence de bleu trypan pour déterminer la viabilité cellulaire. La mise en culture a lieu par addition de 800.000 cellules à des boîtes de Petri de 60 mm de diamètre contenant le milieu Neurobasal complet préalablement

5 préchauffé et équilibré dans un incubateur à CO₂. Ces boîtes ont été préalablement recouvertes d'une couche de polylysine la veille de la manipulation. La température de l'incubateur est réglée à 37°C, le taux de CO₂ à 5 % et l'humidité est saturante. Les boîtes de Pétri contenant les cellules sont ensuite mises dans l'incubateur.

Environ deux heures après la mise en culture, les cellules qui étaient réfringentes

10 aussitôt après l'ensemencement deviennent noires, signe d'une adhésion au fond de la boîte de Pétri. Vingt quatre heures après la mise en culture, les neurites commencent à pousser. La croissance se poursuit pendant une dizaine de jours, puis, des signes de sénescence commencent à apparaître. Ces cultures constituent des cultures de neurones primaires.

15 *Traitements des Neurones.*

Les cultures de neurones telles que préparées ci-dessus servent de témoins. 5 boîtes seront utilisées afin d'avoir une approche statistique.

Dans les autres boîtes, la molécule à tester est ajoutée à différentes concentration :

20 0,1 µmol/l, 1 µmol/l et 10 µmol/l. Dans chaque cas, la manipulation est répétée 5 fois.

Les neurones sont examinés au microscope inversé à contraste de phase (Zeiss Axiovert 135) tous les jours après ensemencement.

Les neurones sont photographiés à divers grossissements à l'aide d'un appareil

25 photographique et comparés entre séries.

Résultats

La présence de la molécule Ia5 sur les neurones se traduit par un développement des neurites plus important que dans les cellules servant de contrôle.

30 On observe un épaississement et un allongement des neurites en B par rapport au témoin A (figure 1).

On note également que le fait de rajouter du surnageant de culture d'astrocytes contribue à augmenter la densité des neurites en présence de la molécule, comparativement au témoin.

5 EXEMPLE 5 : INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES.

Détermination de l'inhibition de la PDE4.

Cette nouvelle famille de composés a été testée comme inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 humaine (source: cellules U-937) en suivant le procédé décrit par Torphy, T. J., Zhou, H. L. et Cieslinski, L. B. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 1195-1205). La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) a été déterminée à une concentration de substrat ($[^3H]$ AMPc + AMPc) égale à 1 μ M, le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Une mesure quantitative du produit d'hydrolyse $[^3H]$ -5'-AMP a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés au témoin rolipram, qui dans ce test présente une CI_{50} de 0,39 μ M. Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une CI_{50} comprise entre 20 nM et 0,01 nM.

20 *Détermination de l'inhibition de la PDE2.*

Cette nouvelle famille de composés a été testée comme inhibiteur de phosphodiesterase de type 2 humaine (source: cellules U-937) en suivant le procédé décrit par Torphy, T. J., Zhou, H. L. et Cieslinski, L. B. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 1195-1205). La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) a été déterminée à une concentration de substrat ($[^3H]$ AMPc + AMPc) égale à 1 μ M, le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Une mesure quantitative du produit d'hydrolyse $[^3H]$ -5'-AMP a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés au témoin EHNA, qui dans ce test présente une CI_{50} de 2,1 μ M. Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une CI_{50} comprise entre 5 μ M et 1 nM.

Détermination de la sélectivité vis-à-vis des PDE1, 3, 5 et 6.

Les composés les plus actifs sur la PDE2 et/ou PDE4 ont été testés pour leur sélectivité vis-à-vis des phosphodiesterases des nucléotides cycliques suivantes : PDE1 (bovine), PDE3 (humaine), PDE5 (humaine) et PDE6 (bovine) en suivant les
5 procédés respectivement décrits par : (i, PDE1) Nicholson C. D., JACKMAN S. A. et WILKE R. (*Brit. J. Pharmacol.* 1989, 97, 889-897) ; (ii, PDE3 et PDE5) Weishaar, R.E., Burrows, S. D., Kobylarz, D. C., Quade, M. M. and Evans, D. B. (*Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35, 787-800); (iii, PDE6) Ballard, A. S., Gingell, C. J., Tang, K., Turner, L. A., PRICE, M. E. (*J. Urol*, 1998, 159, 2164-2171). La concentration de
10 substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) a été déterminée pour les PDE1 et PDE3 à une concentration de substrat ($[^3H]AMPc + AMPc$) égale à 1 μM , le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Dans le cas des PDE 5 et 6, le substrat utilisé est le ($[^3H]GMPc + GMPc$) à une concentration de 1 μM pour la PDE5 et 2 μM pour la PDE6. Une mesure quantitative des produits d'hydrolyse $[^3H]$ -5'-
15 AMP et $[^3H]$ -5'-GMP a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés aux témoins suivants : 8-méthoxy-IBMX ($CI_{50} = 2,9 \mu M$) pour la PDE1, milrinone ($CI_{50} = 0,25 \mu M$) pour la PDE3, dipyridamole ($CI_{50} = 0,5 \mu M$) pour la PDE5, zaprinast ($CI_{50} = 0,38 \mu M$) pour la PDE6.

Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance
20 et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase de type 4 ou de la phosphodiesterase de type 2, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3. Le coefficient de sélectivité est, pour les composés les plus puissants, supérieur à 100. Idéalement, ce coefficient est supérieur à 1000 ou 10000 pour les composés de l'invention les plus puissants. Dans
25 certains cas, des molécules possédant des activités proches pour la PDE2 et la PDE4 ont été obtenues. Ces composés sont en revanche sélectifs vis-à-vis des autres types de PDE (PDE1, 3, 5, et 6).

EXEMPLE 7 : PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION

Les composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux (PBMC). Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures en présence de la molécule testée, après activation par du lipopolysaccharide (LPS) (1µg/ml) en suivant le protocole décrit par Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S. C. et Dinarello, C. A. (*Blood*, 1990, 75, 40-47). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode EIA. Les composés sont comparés au témoin dexaméthasone, qui dans ce test présente une CI₅₀ de 4,6 µM. Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une CI₅₀ inférieure à 1µM, c'est-à-dire qu'ils sont notablement plus actifs que la dexaméthasone. Certains composés de l'invention possèdent une CI₅₀ comprise entre 100 nM et 1 nM sur ce test.

EXEMPLE 8 : EFFET NEUROPROTECTEUR SUR MODELES D'APOPTOSE INDUITE.

Effet neuroprotecteur sur un modèle d'apoptose induite par la suppression de BDNF.

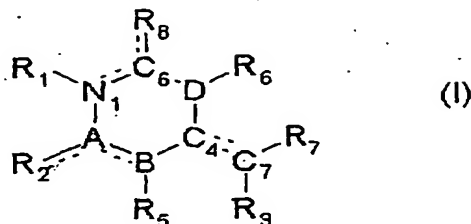
Ce test a été réalisé en suivant le protocole décrit par Estevez A. G. *et al.* (*J. Neurosci.* 1998, 18(3), 923-931). Brièvement, lorsque des cultures primaires de cellules embryonnaires de motoneurones de rat sont privées du "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF), une induction de la "nitric oxide synthase" neuronale (NOS) a été observée, entraînant la mort progressive des neurones par apoptose : entre 18 et 24 heures après avoir réalisé la préparation biologique, plus de 60% des neurones meurent. Dans ce modèle d'apoptose induite, le composé 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5) protège les neurones à plus de 70% à une concentration de 1 mM.

Effet neuroprotecteur sur un modèle d'apoptose de motoneurones induite par le peroxynitrite.

Ce test a été réalisé en suivant le protocole décrit par Cassina P. *et al.* (*J. Neurosci. Res.* 2002 67(1):21-9). Brièvement, le stress oxydatif médié par l'oxyde
5 nitrique et son métabolite toxique, le peroxynitrite, a été associé à la dégénérescence
des neurones moteurs, notamment dans la sclérose amyotrophique latérale. Les
astrocytes de la moëlle épinière répondent aux concentrations extracellulaires de
peroxynitrite en adoptant un phénotype qui est cytotoxique pour les neurones
moteurs. Dans ce modèle d'apoptose induite par le peroxynitrite, le composé 4-[[1-
10 (oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium
(Ia5) protège les neurones à plus de 60% à une concentration de 1 mM.

REVENDECATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



- 5 dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne représentent pas simultanément un atome d'azote,

R₁ représente

- 10 - soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, ou (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, (C₂-C₈)alcényle, (C₂-C₈)alcynyle, (C₁-C₈)alcoxy, hydroxy.
- 15 - soit un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes, et étant rattaché directement à l'atome d'azote en position 1 par une liaison simple ou par un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, ou (C₂-C₆)alcynyle,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et les hétérocycles en (C₅-C₁₂), aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;
- 20

R₂ et R₃ identiques ou différents représentent chacun

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un atome d'halogène,
- 25 - soit un groupe (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₆)alkylCOOH, (C₁-C₆)alkylCOONa, perfluoro(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, acyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)arylCOOH, (C₆-

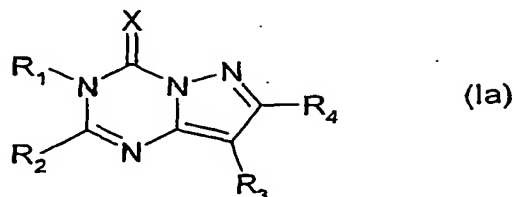
C_{18} arylCOONa, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_6) alkyl (C_6-C_{18}) aryle,
 (C_5-C_{18}) hétéroaryle, (C_1-C_6) alkyl (C_5-C_{18}) hétéroaryle, (C_2-C_6) alcényle
 (C_5-C_{18}) hétéroaryle, (C_2-C_6) alcynyl (C_5-C_{18}) hétéroaryle, $CH(OH)(C_6-$
 $C_{18})$ aryle, $CO(C_6-C_{18})$ -aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle,
5 $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle, $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p-(C_6-$
 $C_{18})$ aryle avec $n = 1$ à 4 , $m = 0$ à 3 et $p = 0$ à 2 , dans lesquels un ou plusieurs
groupements $-CH_2-$ peuvent être éventuellement remplacés par $-O-$, $-S-$, $-$
 $S(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-NH-$ et peuvent éventuellement être substitués par un ou
plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux (C_1-C_6) alkyle, hydroxy, oxo,
10 (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_8) alkyle, (C_6-C_{18}) aryle, halogène, cyano, phosphate,
alkylphosphate, nitro, alkoxy, (C_5-C_{18}) hétéroaryle, (C_5-C_{18}) hétéroaryl $(C_1-$
 $C_6)$ alkyle, $COOH$, $CONR_xR_y$, NR_xCONHR_y , OR_x , SR_x , SOR_x , SO_2R_x , COR_x ,
 $COOR_x$, $NR_xSO_2R_y$ ou NR_xR_y dans lesquels (i) R_x et R_y , indépendamment
l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes
15 (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle,
 (C_1-C_{12}) alkyl (C_6-C_{18}) aryle, (C_3-C_6) cycloalkyl (C_6-C_{12}) aryle, $(C_1-$
 $C_6)$ alcoxy (C_1-C_6) alkyle, (C_5-C_{12}) hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,
 OR' , $NR'R''$ et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre,
étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1-C_6) alkyle,
20 (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) ,
aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii) R_x et R_y forment
ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6
atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles
liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de
25 soufre ou d'azote,
- soit un groupe nitro, cyano, OR_x , SR_x , SOR_x , SO_2R_x , COR_x , $CONR_xR_y$,
 $COOR_x$, NR_xCOR_y , $NR_xSO_2R_y$ ou NR_xR_y dans lesquels R_x et R_y sont tels que
définis précédemment,
- Etant entendu que dans la définition des groupements R_2 et R_3 , les
30 groupements "aryles" peuvent être remplacés par des "hétérocycles" en C_4-
 C_{10} , aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes ;

R₅ représente

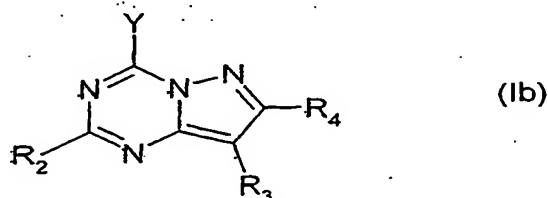
- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle (C₆-C₁₂)aryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,

- 5 R₆ et R₇ forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle
- si la liaison entre N₁ et C₆ est une liaison simple, alors la liaison entre C₆ et R₈ est une double liaison et R₈ = X, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 10 soit un groupe NR_x dans lequel R_x est tel que défini ci-dessus,
- si la liaison entre N₁ et C₆ est une double liaison, alors la liaison entre C₆ et R₈ est une liaison simple et R₈ = Y où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₆)cycloalkyle, OR_x, SR_x, SOR_x, SO₂R_x, NR_xCOR_y, NR_xSO₂R_y ou NR_xR_y dans
- 15 lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus et R₁ n'est pas présent,
- si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R₂ est une double liaison et R₂=X où X est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R₂ est une liaison simple, R₂ est tel que défini précédemment et R₅ n'est pas présent,
- 20 si la liaison entre C₄ et D est une liaison simple, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une double liaison,
- si la liaison entre C₄ et D est une double liaison, alors la liaison entre C₄ et C₇ est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R₆ n'est pas présent,
- 25 et étant entendu que lorsque dans la formule (I), le cycle fusionné à 5 maillons est un imidazole, que A est un atome de carbone, et que B est un atome d'azote, alors C₄ peut être remplacé par un atome d'azote pour que le cycle à 6 maillons ainsi formé soit une 1,2,4-triazine et que le bicyclic ainsi formé soit une imidazotriazine,
- X, Y, R₂ et R₃ ayant la même signification que précédemment,
- 30 leurs formes tautomères, leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basiques ou acides

pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que lorsque les composés répondent à la formule (Ia)



5 ou (Ib)



alors

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente OR_x , alors R_x est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- 10 - Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente NR_xR_y et que R_x représente H, alors R_y est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement NR_xR_y dans lequel au moins l'un des groupements R_x ou R_y est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors R_3 est différent d'un groupement (C₁-C₁₀)alkyle, (C₂-C₁₀)alcényle, (C₂-C₁₀)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle et (C₃-C₆)cycloalkyl)(C₁-C₄)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.
- 15 - Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:
 - NHCH(CH₂CH₂OMe)(CH₂OMe), NHCH(Et)₂, 2-éthylpipérid-1-yle,
 - 20 cyclobutylamino, N(Me)CH₂CH=CH₂, N(Et)CH₂CH=CH₂, N(Me)CH₂cPr,
 - N(Et)CH₂cPr, N(Pr)CH₂cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle,
 - N(Et)propargyle, NHCH(CH₃)CH(CH₃)CH₃, N(CH₂CH₂OMe)CH₂CH=CH₂,
 - N(CH₂CH₂OMe)Me, N(CH₂CH₂OMe)Et, N(CH₂CH₂OMe)Pr,

$N(CH_2CH_2OMe)CH_2cPr$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $NHCH(cPr)_2$, $N(CH_2CH_2OMe)_2$, $N(Et)_2$, cyclobutylamino.

- Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors R_1 dans la formule (Ia) est différent de H.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_3 représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que R_2 représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement NR_xR_y , R_x étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors R_y est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyne, carbamoyne ou *N*-alkylcarbamoyne.

- Lorsque NR_xR_y dans la formule (Ib) représente un groupement NH_2 ou un groupement $NH(C_1-C_4)alkyle$, alors R_4 est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement $C_1-C_4 alkyle$.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_2 représente CH_3 et que R_4 représente un atome d'hydrogène, alors R_3 est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyne, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényne, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényne, 2-chlorobenzoyne, 2-méthylaminobenzoyne, 4-méthoxybenzoyne, 3-trifluorométhylbenzoyne, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyne.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_4 représente H, et que R_3 représente benzoyne ou iodo, alors R_2 est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_4 représente H, et que R_3 représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R_2 est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R₂ représente méthyle ou n-propyle, alors R₃ est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R₄ dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R₃ est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement (C₁-C₄)alkyle.

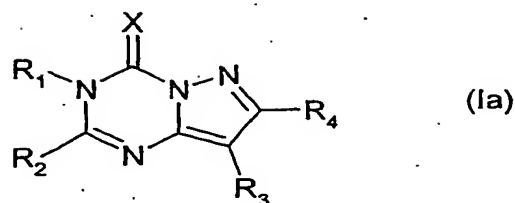
- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R₁ est un atome d'hydrogène avec R₂ choisi parmi CH₃, C₂H₅, ou C₆H₅; que R₃ est choisi parmi H, C₆H₅, (m)CH₃C₆H₄, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R₄ représente H, C₆H₅, (o)CH₃C₆H₄, (p)CH₃OC₆H₄, alors Y est différent de H, OH, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, SH, SCH₃, NH(n-C₄H₉) ou N(C₂H₅)₂ et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R₁ représente H, R₃ représente Br ou H et que R₂ est choisi parmi H, CH₃ ou SCH₃ avec R₄ égal à C₆H₅ ou H, alors Y est différent de SCH₃, NH(n-Pr), NH(n-Bu), N(Et)₂, pipéridyle, OH, SH, O(i-Pr), CH₃, SEt, OCH₃, O(n-Pr).

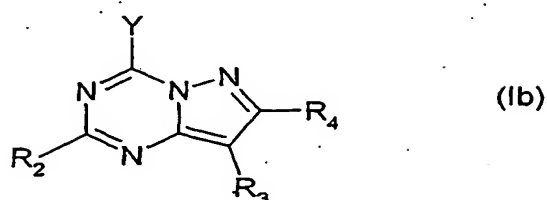
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R₂ représente CF₃, CH₃OCH₂-, Ph, Et, n-Pr, CH₃, que Y représente NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₃)Ph, et que R₄ = H ou CH₃, alors R₃ est différent de β-D-glycero-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I) caractérisés en ce que A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une triazine ou A représente un atome d'azote et B et C des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant à la formule (Ia)



ou à la formule (Ib)



caractérisés en ce que R₁, R₂, R₃, X et Y sont tels que définis dans la revendication 1
et

R₄ représente :

- soit un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, dans lesquels un ou plusieurs groupements -CH₂- peuvent être éventuellement remplacés par -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- ou -NH- et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, oxo, halogène, cyano, nitro, alkoxy,

- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène; un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₆-C₁₂)aryle, et un hétérocycle en (C₅-C₁₂), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R₁, de X et de Y sous réserve que :

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente OR_x, alors R_x est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle,

- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente NR_xR_y et que R_x représente H, alors R_y est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement NR_xR_y dans lequel au moins l'un des groupements R_x ou R_y est choisi parmi les groupements phényle

ou pyridyle, éventuellement substitués, alors R_3 est différent d'un groupement (C_1 - C_{10})alkyle, (C_2 - C_{10})alcényle, (C_2 - C_{10})alcynyle, (C_3 - C_8)cycloalkyle et (C_3 - C_6 cycloalkyl)(C_1 - C_4)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.

- Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:
 5 NHCH(CH_2CH_2OMe)(CH_2OMe), NHCH(Et)₂, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me) $CH_2CH=CH_2$, N(Et) $CH_2CH=CH_2$, N(Me) CH_2cPr , N(Et) CH_2cPr , N(Pr) CH_2cPr , N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH_3)CH(CH_3) CH_3 , N(CH_2CH_2OMe) $CH_2CH=CH_2$,
 10 N(CH_2CH_2OMe)Me, N(CH_2CH_2OMe)Et, N(CH_2CH_2OMe)Pr, N(CH_2CH_2OMe) CH_2cPr , NHCH(CH_3) CH_2CH_3 , NHCH(cPr)₂, N(CH_2CH_2OMe)₂, N(Et)₂, cyclobutylamino.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R_2 représente méthyle ou n-propyle, alors R_3 est différent de iode et benzoyle.

- Lorsque R_3 dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors R_1 dans la
 20 formule (Ia) est différent de H.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_3 représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que R_2 représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement NR_xR_y , R_x étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors R_y est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoylo, carbamoylo ou N-alkylcarbamoylo.

- Lorsque NR_xR_y dans la formule (Ib) représente un groupement NH_2 ou un groupement $NH(C_1$ - C_4)alkyle, alors R_4 est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement C_1 - C_4 alkyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente $NHCH_3$, que R_2 représente CH_3 et que R_4 représente un atome d'hydrogène, alors R_3 est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne,

pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH_3 , que R_4 représente H, et que R_3 représente benzoyle ou iodo, alors R_2 est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH_3 , que R_4 représente H, et que R_3 représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R_2 est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R_2 représente méthyle ou *n*-propyle, alors R_3 est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R_4 dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R_3 est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement $(\text{C}_1\text{C}_4)\text{alkyle}$.

- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R_1 est un atome d'hydrogène avec R_2 choisi parmi CH_3 , C_2H_5 , ou C_6H_5 ; que R_3 est choisi parmi H, C_6H_5 , $(m)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R_4 représente H, C_6H_5 , $(o)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $(p)\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, alors Y est différent de H, OH, CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 , *n*- C_3H_7 , *iso*- C_3H_7 , SH, SCH_3 , $\text{NH}(n\text{-C}_4\text{H}_9)$ ou $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_1 représente H, R_3 représente Br ou H et que R_2 est choisi parmi H, CH_3 ou SCH_3 avec R_4 égal à C_6H_5 ou H, alors Y est différent de SCH_3 , $\text{NH}(n\text{-Pr})$, $\text{NH}(n\text{-Bu})$, $\text{N}(\text{Et})_2$, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH_3 , SEt, OCH_3 , O(*n*-Pr).

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R_2 représente CF_3 , CH_3OCH_2 -, Ph, Et, *n*-Pr, CH_3 , que Y représente NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ph}$, et que $\text{R}_4 = \text{H}$ ou CH_3 , alors R_3 est différent de $\beta\text{-D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl}$, 2'-déoxy- $\beta\text{-D-ribofuranosyl}$, 2'-déoxy- $\beta\text{-D-xylofuranosyl}$, 2'-déoxy- $\beta\text{-D-ribofuranosyl-3',5'}$ -

bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- β -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- β -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

- 5 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que:

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_{12}) alkyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe trifluoro (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe SR_x où R_x

- 10 est tel que défini précédemment,

R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, (C_1-C_6) alkyle, trifluoro (C_1-C_6) alkyle, acyle, (C_2-C_6) alcényle, (C_2-C_6) alcynyle, (C_6-C_{18}) aryle, $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$ aryle, $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$ aryle avec $n = 1$ à 4 , $m = 0$ à 3 et

- 15 $p = 0$ à 2 , $NR'R''$ et $NHCOR'R''$, R' et R'' , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C_1-C_6) alkyle, (C_3-C_6) cycloalkyle, (C_6-C_{12}) aryle, et les hétérocycles en (C_5-C_{12}) , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

R_4 représente un atome d'hydrogène,

- 20 X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alcynyle, phényle, OR_x , SR_x ou NR_xR_y dans lequel R_x et R_y sont tels que définis ci-dessus.

- 25 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que:

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,

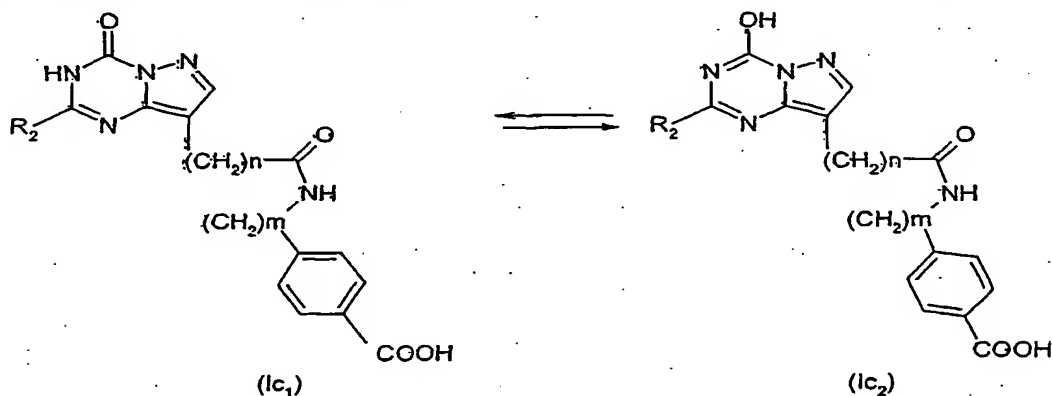
- 30 R_3 représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, 2-méthoxybenzyle, furfuryle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-

pyridylméthyle, 2-chlorobenzoyl -CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂COONa, C₆H₄COOH, C₆H₄COONa, C₆H₄COOC₂H₅, benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH₂=CHCOOC₂H₅, propyn-1-yle, (CH₂)₂CONH-C₆H₄COONa, (CH₂)CONH-(CH₂)₂-indole, (CH₂)₂CONH-CH(COOH)(CH₂)indole, (CH₂)CONH-(CH₂)₂C₆H₄OH ou (CH₂)₂CONH-CH₂C₆H₄OH,

X représente un atome d'oxygène et

Y représente un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH₃), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules aux formules (Ic₁) et (Ic₂)



dans lesquelles $n = 1$ à 4 , et $m = 0$ à 2 , de préférence R_2 représente un atome d'hydrogène, $n = 2$ et $m = 0$, ainsi que leur prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène, $n = 1$ à 2 et $m = 0$.

8. 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Y représente un groupement méthylamino ou cyclopropylamino, R₂ représente un atome d'iode ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, cyclopropyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle, trifluorométhyle, allyle, trifluorométhylvinyle, vinyle, 1-propynyle ou éthyne, R₃ est choisi parmi un atome d'iode, un groupe benzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, furfuryle, 2-furylcarbonyle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-pyridylméthyle, 2-chlorobenzyle, cyclopentyle, et cyclohexyle et R₄ représente un atome d'hydrogène ou de fluor.

10

10. Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement OH ou NH₂, R₁ représente un atome d'hydrogène ou éventuellement un groupement alkyle de 1 à 3 carbones, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle substitué, et R₄ représente un atome d'hydrogène ou de fluor.

15

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

20

8-Iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-(triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Acétamido-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]

25

méthyl]benzoate de méthyle.

8-[(2-Chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

30

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle.

Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique.

5 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino] benzoate de méthyle.

4-(Cyclopropylamino)-8-(2-fluorobenzoyl)-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-8-carboxylate d'éthyle.

10 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de *tert*-butyle.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

15 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

20 2-Trifluorométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Thiométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propyl-pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Trifluorométhyl-8-cyclopentyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

25 2-Pentafluoroéthyl-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-(2-méthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

30 4-(*N*-Cyclopropylamino)-8-(2-méthoxybenzyl)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Iodo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Bromo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
8-[(Hydroxy)(2-thiényle)méthyle]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo
[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyle-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
5 triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-2-pentafluoroéthyle-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyle-4-(*N*-cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine.

10 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiényle)méthylepyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

4-(*N*-Méthylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Méthylamino)-2-trifluorométhyle-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazine.

15 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyle-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine.

N-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyle]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazin-8-yle]propionamide.

20 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle]-*N*-[3-(2-
oxopyrrolidin-1-yle)propyle]propionamide.

N-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyle]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-
phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle]propionamide.

Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propionique.

3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle]acrylate d'éthyle.

25 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)méthyle]benzoate de sodium.

4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propyle]amino]benzoate de
sodium.

4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)éthyle]sulfonylamino]benzoate de
sodium.

30 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propyle]amino]benzoate
de sodium.

4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]
benzoate de sodium.

4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]
benzoate de sodium.

5 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
N-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.

N-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.

10 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.

N-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.

15 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazin-8-yl)propanamide.

N-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propanamide.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-(4-Méthylbenzyl)-8-(2-oxohept-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

20 8-(2-Hydroxy-6-phénylhex-3-yl)-2-(3,4-diméthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-
triazin-4-one.

Erythro-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

Erythro-4-amino-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-[[3-(1-Méthyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-1-(Oxo)propyl]amino]
25 benzoate de sodium.

8-Benzoyl-2-cyclopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

N-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-
yl)propionamide.

30 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]
propionamide.

- N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-[(*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo
- 10 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 15 4-amino-2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo
- 20 [1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1*S*,4*R*)-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 25 *cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-7-chloro-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.
- [2-[2-amino-4-(4-méthoxyphénylthio)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]ethoxy]methylphosphonate de *bis*-(2,2,2-trifluoroéthyl).
- 30 4-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
2-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
cis-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-
5 yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-arabinosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
2-amino-8-[4-acétyloxy-3-(acétyloxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
10 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
4-amino-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
S-[[4-amino-8-(5'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine]-5'-
15 yl]methionine (bioisostere de la S-adenosylmethionine).
2-amino-4-[(4-bromo-2-thiényl)méthoxy]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
(R)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-
1,3,5-triazine.
(S)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-
20 1,3,5-triazine.
2'-(butyryl)-4-(*N*-butyrylamino)-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.
cis-2,4-diamino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
25 *cis*-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
cis-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
(1'*S*,2'*R*)-2-amino-8-[[1',2'-bis(hydroxyméthyl)cycloprop-1'-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-
30 *a*]-1,3,5-triazin-4-one.

- (1'S,2'R)-8-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1'S,2'R)-4-amino-8-[[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.
- 5 2-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.
- 2-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.
- 10 8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 2-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-
- 15 triazine.
- valinate de 2-[(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)méthoxy]éthyl.
- 8-(2',3'-didéoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-(2',3'-didéoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- [2-(4-aminopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de bis-(pivaloyloxyméthyl).
- [2-(4-aminopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de sodium.
- 4-Amino-8-[2-[[bis(pivaloyloxyméthyl)phosphonyl]methoxy]ethyl]pyrazolo[1,5-a]-
- 25 1,3,5-triazine.
- cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-oxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-one.
- cis-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-thioxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-
- 30 4-one.

cis-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

cis-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

5 8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-amino-8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

10 12. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 en tant que médicament destiné à traiter ou prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale notamment la vieillesse, la sénilité, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, le syndrome de Down, les accidents
15 vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-Jakob), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...)
20 ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques et les lésions des nerfs comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné à augmenter les taux intracellulaires de
25 GMPc par l'inhibition d'une phosphodiesterase ou de la hème oxygénase pour traiter ou prévenir chez un mammifère des maladies centrales ou périphériques comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

30 14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition d'une phosphodiesterase

de type 2 ou 4 pour traiter ou prévenir chez un mammifère des maladies centrales ou périphériques choisies parmi les maladies inflammatoires, les bronchopathies chroniques obstructives, les rhinites, la démence, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les infections (notamment virale), les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde, l'obésité, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les défauts de l'attention, la fibromyalgie, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, le diabète, la sclérose amyotrophique, les scléroses multiples, les démences des corps de Lewy, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie, la fibromyalgie, les pathologies du système nerveux central liées à la sénescence, les troubles de la mémoire, et d'autres désordres psychiatriques comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

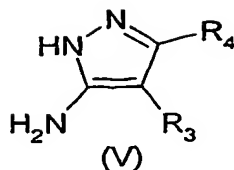
15. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en tant que médicament, notamment en tant que médicaments antimicrobiens, antiviraux, anticancéreux, ou encore doués d'effets cardiovasculaires.

16. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconques des revendications 1 à 11, associé à un véhicule ou à un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

17. Procédé de préparation d'un composé de formules (Ia) ou (Ib) selon la revendication 3, dans lesquels $R_1=H$, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

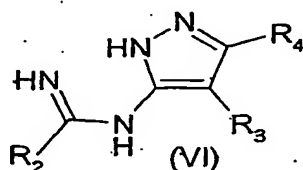
a) réaction d'un composé de formule générale (V)

87



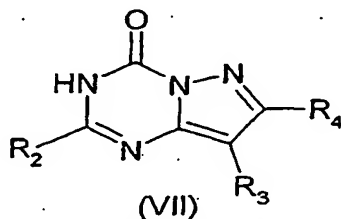
dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 3, avec un composé un groupe de formule $R_2C(GP)=NH$ dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 3 et GP représente un groupe partant, pour obtenir un composé de

5 formule (VI)

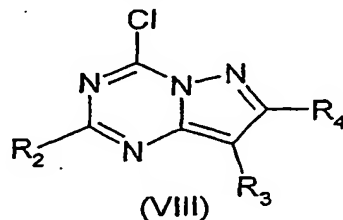


b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib).

- 10 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on fait réagir le composé de formule (V) avec un imidate de formule $R_2(OMe)=NH.HCl$ et lors de l'étape b), on fait réagir le composé obtenu en a) avec un carbonate d'éthyle pour obtenir un composé de formule (VII)



- 15 que l'on peut éventuellement faire réagir avec de l'oxychlorure de phosphore et une amine tertiaire pour obtenir un composé de formule (VIII)



que l'on peut, si on le souhaite, faire réagir avec une amine de formule HNR_xR_y pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que lorsque Y représente un groupe *N*-méthyl-*N*-phénylamino, alors on traite le composé (Ib) par un hydroxyde pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel $\text{Y}=\text{OH}$.

20. Utilisation des composés suivants :

8-(1-hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-D-glycero-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-thiométhylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-acétamido-4-[*N*-(4-acétamidophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-[(hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, *N,N*-diéthyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxamide, 8-benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one et 8-benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one pour la préparation d'un médicament destiné à augmenter la sécrétion d'un ou de plusieurs facteurs

neurotrophiques pour traiter ou prévenir des pathologies impliquant une
dégénérescence neuronale.



Grossissement : A et B x 250.

Figure 1